

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



**VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ**

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY  
A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ**

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

**ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

**ANALÝZA REAKCE EPILEPTOGENNÍ TKÁNĚ NA  
INTRAKRANIÁLNÍ ELEKTRICKOU STIMULACI**

ANALYSIS OF EPILEPTOGENIC TISSUE RESPONSE TO INTRACRANIAL ELECTRICAL STIMULATION

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

BACHELOR'S THESIS

**AUTOR PRÁCE**

AUTHOR

**Zuzana Formánková**

**VEDOUCÍ PRÁCE**

SUPERVISOR

**Ing. Mgr. Jan Cimbálník, Ph.D.**

**BRNO 2020**

# Bakalářská práce

bakalářský studijní obor **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

**Studentka:** Zuzana Formánková

**ID:** 203660

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2019/20

## NÁZEV TÉMATU:

### **Analýza reakce epileptogenní tkáně na intrakraniální elektrickou stimulaci**

## POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proved'te literární rešerši reakce mozkové tkáně na elektrickou stimulaci a metod intrakraniální mozkové stimulace. 2) Navrhněte vhodné markery pro posouzení elektrofyziologické odpovědi epileptického ložiska na elektrickou stimulaci. 3) Navrhněte vhodnou metodiku pro měření markerů a analýzu výsledků měření. Zrealizujte pilotní verzi software pro automatickou detekci markerů. 4) Navrhněte a zrealizujte kompletní software pro detekci a analýzu automatické detekce v jazyce python. 5) Proved'te kompletní analýzu naměřených dat. 6) Proved'te diskusi získaných výsledků a zhodno'te jejich využitelnost v klinické praxi.

## DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] JACOBS, Julia, Tilin GOLLA, Malenka MADER, Björn SCHELTER, Matthias DÜMPELMANN, Rudolf KORINTHENBERG a Andreas SCHULZE-BONHAGE. Electrical stimulation for cortical mapping reduces the density of high frequency oscillations. *Epilepsy Research* [online]. 2014. ISSN 18726844.

[2] MĂLÎIA, Mihai Dragos, Cristian DONOS, Andrei BARBORICA, Ioana MINDRUTA, Irina POPA, Mirela ENE a Sándor BENICZKY. High frequency spectral changes induced by single-pulse electric stimulation: Comparison between physiologic and pathologic networks. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2017. ISSN 18728952.

**Termín zadání:** 3.2.2020

**Termín odevzdání:** 5.6.2020

**Vedoucí práce:** Ing. Mgr. Jan Cimbálník, Ph.D.

**prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.**  
předseda oborové rady

## UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## ABSTRAKT

Tato práce se zabývá metodami intrakraniální elektrické stimulace a jejich využitím při lokalizaci epileptogenního ložiska. Cílem práce je posouzení reakce patologické tkáně na elektrickou stimulaci pomocí navržených markerů. Mezi vhodné markery byly zařazeny vysokofrekvenční oscilace, interiktální spiky, změny v konektivitě a výkon signálu ve frekvenčních pásmech. Markery byly detekovány v iEEG záznamech snímaných ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Pro zpracování a detekci byl realizován software v jazyce Python využívající detekční algoritmy knihovny EPYCOM. V závěru byl výskyt markerů analyzován v závislosti na elektrické stimulaci a byl prokázán vliv elektrické stimulace na iEEG epileptických pacientů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Epilepsie, elektrická stimulace mozku, intrakraniální EEG, zóna začátku záchvatu, biomarkery epilepsie.

## ABSTRACT

This work deals with the methods of intracranial electrical stimulation and their usage in the localization of epileptogenic tissue. The aim of the thesis is to assess, with help of the proposed markers, the reaction of pathological tissue on the electrical stimulation. Among the suitable markers high-frequency oscillations were classified, interictal spikes, changes in the connectivity, and the signal power within the frequency zones. The markers were detected on the iEEG records taken at the Fakultní nemocnice u sv. Anny in Brno. A software in the Python language has been designed for the purpose of analysis and detection; the software uses the detection algorithms of the EPYCOM library. In the final part of the thesis, the occurrence of the markers was analyzed in terms of dependency on the electrical stimulation. The influence of the electrical stimulation on the iEEG records of patients with epilepsy has been proved.

## KEYWORDS

Epilepsy, electrical brain stimulation, intracranial EEG, seizure onset zone, epilepsy biomarkers.

FORMÁNKOVÁ, Zuzana. *Analýza reakce epileptogenní tkáně na intrakraniální elektrickou stimulaci*. Brno, 2020, 73 s. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce: Ing. Mgr. Jan Cimbálník, PhD.

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Analýza reakce epileptogenní tkáně na intrakraniální elektrickou stimulaci“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....

.....

podpis autorky

## PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce Ing. Mgr. Janovi Cimbálníkovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, konzultace, trpělivost a přátelský přístup během zpracování mé bakalářské práce. Dále děkuji konzultantce paní Ing. Marině Ronzhině, Ph.D. za podnětné návrhy k práci, formátování textu, praktické rady a ochotu pomoci.

# Obsah

Úvod	11
<b>1 Epilepsie</b>	<b>12</b>
1.1 Klasifikace epilepsií a epileptických syndromů . . . . .	12
1.2 Diagnostika . . . . .	14
<b>2 Elektrická stimulace mozku</b>	<b>18</b>
2.1 Historie . . . . .	18
2.2 Mechanismus stimulace . . . . .	18
2.3 Aplikace v diagnostice . . . . .	19
2.4 Terapeutické využití . . . . .	21
<b>3 Biomarkery epileptické aktivity</b>	<b>24</b>
3.1 Interiktální výboje . . . . .	24
3.2 Vysokofrekvenční oscilace . . . . .	24
3.3 Změny v konektivitě mozku . . . . .	25
<b>4 Příprava dat</b>	<b>27</b>
4.1 Měření dat . . . . .	28
4.2 Předzpracování v programu PySigView . . . . .	29
4.3 Detekční algoritmy . . . . .	30
4.4 Výběr dat . . . . .	33
<b>5 Statistické zpracování</b>	<b>36</b>
5.1 Testování pomocí p-hodnoty . . . . .	36
5.2 Diference detekovaných hodnot . . . . .	38
5.3 Operační křivky . . . . .	39
5.4 Precision-recall křivka . . . . .	40
<b>6 Výsledky statistické analýzy</b>	<b>42</b>
<b>7 Diskuze</b>	<b>54</b>
<b>Závěr</b>	<b>57</b>
<b>Literatura</b>	<b>58</b>
<b>Seznam symbolů, veličin a zkratek</b>	<b>65</b>
<b>Seznam příloh</b>	<b>66</b>

A ROC a precision-recall křivky pro jednotlivá frekvenční pásma	67
B Zdrojové kódy	73



# Seznam obrázků

1.1	Schématické zobrazení intrakraniálních elektrod . . . . .	17
3.1	Reprezentativní příklad HFO, bližší informace v textu (převzato z [27])	25
3.2	Funkční propojení struktur mozku (upraveno z [36]) . . . . .	26
4.1	Schématické zobrazení praktické části práce . . . . .	27
4.2	Zobrazení implantovaných hloubkových elektrod (převzato z [37]) . .	28
4.3	Prostředí programu PySigView se zobrazeným EEG signálem . . . . .	29
4.4	Tabulky k anotacím zobrazující čas značky, jméno kanálu a poznámky	29
4.5	Blokové schéma detektoru spiků (upraveno z [42]) . . . . .	32
4.6	Část zpracovaných dat pro jednoho pacienta z algoritmu pro výpočet výkonu signálu . . . . .	34
4.7	Výstup z předzpracování v programu PySigView . . . . .	34
4.8	Dataset po filtraci neužitečných dat . . . . .	35
5.1	Ukázka krabicového grafu zobrazujícího rozložení hodnot korelace před (modře) a po (oranžově) stimulaci v SOZ kanálech u pacienta 57	37
5.2	Sloupcový graf zobrazující průměrný rozdíl korelace před a po stimu- laci v jednotlivých kanálech u pacienta 62 . . . . .	39
6.1	Sloupcový graf odlehklých hodnot výkonu signálu u pacienta 62 . . . .	42
6.2	Matice záměn pro testování změn ve výkonu signálu pomocí p-hodnoty	43
6.3	ROC křivky pro změny výkonu signálu ve frekvenčních pásmech . . .	44
6.4	Precision-recall křivka pro změny výkonu signálu ve frekvenčních pás- mech . . . . .	45
6.5	Matice záměn pro testování změn počtu HFO pomocí p-hodnoty . . .	46
6.6	ROC křivky pro rozdíl v počtu HFO . . . . .	46
6.7	Precision-recall křivky pro rozdíl v počtu HFO . . . . .	47
6.8	Matice záměn pro testování změny REN pomocí p-hodnoty . . . . .	49
6.9	ROC křivky testování změny relativní entropie . . . . .	50
6.10	Precision-recall křivky testování změny relativní entropie . . . . .	50
6.11	Matice záměn pro testování změn maximální lineární korelace pomocí p-hodnoty . . . . .	51
6.12	ROC křivky pro testování změny lineární korelace . . . . .	52
6.13	Precision-recall křivky testování změny lineární korelace . . . . .	52
7.1	ROC křivky jednotlivých markerů . . . . .	55
7.2	Precision-recall křivky jednotlivých markerů . . . . .	56
A.1	ROC křivky pro detekci rozdílů ve výkonu signálu ve frekvenčních pásmech . . . . .	67
A.2	ROC křivky testování změny relativní entropie ve frekvenčních pásmech	68

A.3	ROC křivky pro detekci konektivity pomocí lineární korelace ve frekvenčních pásmech . . . . .	69
A.4	Precision-recall křivky pro detekci rozdílů ve výkonu signálu ve frekvenčních pásmech . . . . .	70
A.5	Precision-recall křivky testování změny relativní entropie ve frekvenčních pásmech . . . . .	71
A.6	Precision-recall křivky pro detekci konektivity pomocí změny lineární korelace ve frekvenčních pásmech . . . . .	72

# Seznam tabulek

2.1	Diagnostické stimulační parametry [14]	20
2.2	Stimulační parametry VNS [20, 21]	22
2.3	Stimulační parametry DBS [23, 24]	22
4.1	Přehled dat jednotlivých pacientů	30
5.1	Počet SOZ a NONSOZ kanálů jednotlivých pacientů	36
5.2	Legenda k anotacím p-hodnot v grafech	37
5.3	Hodnocení úspěšnosti detekce podle AUC [47]	40
7.1	Tabulka statistických údajů pro testování pomocí p-hodnoty	55

# Úvod

Epilepsie je chronické onemocnění mozku, které značně ovlivňuje kvalitu lidského života a postihuje až 1 % světové populace. Přibližně 60 % pacientů pozitivně reaguje na medikamentózní léčbu, zbylé procento pacientů trpí rezistentní formou epilepsie. Pacienti s touto diagnózou podstupují chirurgický zákrok, při kterém jsou epileptogenní ložiska odstraněna.

Lokalizace epileptogenního ložiska vyžaduje provedení četných vyšetření, mezi která patří například neurologické testování, zobrazení magnetickou rezonancí nebo elektroencefalografie skalpová a intrakraniální. Pokud tyto metody nepřinesou průkazné výsledky o lokalizaci ložisek, jsou pacientovi implantovány intrakraniální hloubkové nebo povrchové elektrody pro elektrickou stimulaci mozku. Tato technika umožňuje sledování funkčních odpovědí tkáně na stimulaci a hodnocení abnormálních reakcí patologické tkáně. Opakovaná elektrická stimulace epileptické tkáně zvyšuje její náchylnost k tvorbě záchvatů, což lze pozorovat typickými změnami na elektroencefalogramu. Stimulace může také vyvolat pocity předcházející záchvatu nebo samotný záchvat.

Elektrická stimulace je dnes běžně užívanou technikou v mapování epileptogenních ložisek a funkčních oblastí během chirurgických zákroků. Odstranění ložiska často nezaručí dosažení bezzáchvatového stavu. Správná lokalizace patologické tkáně je proto nezbytná pro dosažení co nejlepšího výsledku operace.

V této práci je shrnuta diagnostika epilepsií a metody lokalizace epileptického ložiska, která předchází chirurgickému odstranění patologické tkáně. Zaměřuje se zejména na lokalizaci epileptogenního ložiska pomocí elektrické stimulace i jejího využití v terapii. Lokalizace je závislá na detekci markerů epileptické aktivity. V práci byly jako vhodné markery navrženy interiktální spiky, vysokofrekvenční oscilace, funkční konektivita a výkon signálu ve frekvenčních pásmech.

Dále je popsána metodika zpracování dat a software pro automatickou detekci navržených markerů. Reakce epileptogenní tkáně na elektrickou stimulaci je hodnocena pomocí rozdílnosti markerů na úseku iEEG před elektrickou stimulací a po ní. Rozdíly jsou vyhodnoceny statistickými testy. Výsledky této práce by mohly pomoci ke zlepšení lokalizace patologické tkáně s využitím elektrické stimulace.

# 1 Epilepsie

Epilepsie je po CMP (cévní mozkové příhodě) druhé nejčastější neurologické onemocnění postihující 0,5 až 1 % světové populace. Jedná se o chronické onemocnění charakterizované výskytem nevyprovokovaných opakujících se záchvatů. Záchvaty přicházejí náhodně a jsou definovány jako excesivní a/nebo hypersynchronní abnormální aktivita neuronů mozkové kůry.

Epilepsie se vyskytuje u dospělých i dětských pacientů, může se objevit u jedinců ve stáří, přestože v průběhu života onemocněním netrpěli. U geneticky podmíněných epilepsií stoupá riziko onemocnění přibližně na 5 % v případě, že epilepsií trpí jeden z rodičů, na 10 % pokud jsou postiženi oba rodiče. V rozvojových zemích je výskyt epilepsie trojnásobně vyšší z důvodu většího výskytu infekcí a úrazů.

Mezi hlavní příčiny vzniku epilepsií patří dědičnost, věk, vrozená nebo získaná onemocnění mozku, systémové choroby, faktory prostředí atd. Může se podílet také množství tzv. epileptogenních faktorů, které svým působením mění mozkovou tkáň tak, že se stává náchylná k produkci záchvatů. Patří mezi ně například nádory a záněty mozku, stavy po CMP nebo jizvení po traumatech.

U standardně léčené epilepsie je prognóza vcelku příznivá, u většiny pacientů dojde k úplnému vymizení záchvatů a často i k vymizení specifických EEG projevů. Zhruba jedna třetina pacientů na medikamentózní léčbu nereaguje a ani při správné léčbě se nepodaří dosáhnout bezzáchvatového stavu. V takových případech mluvíme o farmakorezistentní epilepsii, kdy je řešením chirurgické odstranění patologické tkáně [1, 2].

## 1.1 Klasifikace epilepsií a epileptických syndromů

Roku 2017 byla aktualizována klasifikace epilepsií z roku 1989 vytvořená Mezinárodní ligou proti epilepsii (ILAE – International League Against Epilepsy). Aktuální forma shrnuje dosavadní poznání o epilepsiích a jejich vzniku. Nová klasifikace zahrnuje tři stupně diagnostiky: určení typu záchvatu, typu epilepsie a epileptického syndromu. Podle typu záchvatu se uplatňuje dělení na fokální, generalizované a neznámé záchvaty. Typy epilepsií jsou pak rozděleny na fokální, generalizované, kombinované a neznámé. Za neznámé jsou označeny epilepsie, které nelze zařadit do ostatních kategorií. Epileptické syndromy vytváří třídy podle typu záchvatu, EEG a zobrazovacích charakteristik. Třídy jsou často odlišené i věkem prvního záchvatu nebo spouštěči záchvatů [3].

Podle etiologie jsou rozlišovány záchvaty na symptomatické, u nichž je známá příčina vzniku, a idiopatické, jejichž původ je pravděpodobně genetický a příčina neznámá. Idiopatické epilepsie jsou vázány věkem a mají typické klinické a EEG

charakteristiky. Jako kryptogenní jsou označovány epilepsie a syndromy s pravděpodobně symptomatickým vznikem, který však není známý [2].

## Fokální epilepsie

Záchvaty fokálních epilepsií vznikají v části jedné mozkové hemisféry. Další klasifikace se odvíjí od toho, zda došlo k poškození vědomí [1]. Pokud k poruše vědomí došlo, záchvat je klasifikován jako komplexní. V opačném případě se jedná o záchvat simplexní. Postižena může být jakákoli část těla v závislosti na místě původu záchvatu. Postižení se může šířit do sousedních kortikálních oblastí, vlivem čehož dojde k zapojení dalších částí těla [2].

## Generalizované epilepsie

Během záchvatů generalizovaných epilepsií dochází k počátečnímu zapojení obou hemisfér. Postižení obou hemisfér se projevuje poruchou vědomí a motorické projevy jsou typicky bilaterální. Za generalizovaný záchvat je považován i takový, který začal lokálně a postupně se rozšířil na celou mozkovou kůru [2, 4]. Záchvaty mohou být atonické (ztráta tonu svalů), myoklonické (svalové záškuby), tonické (spasmy svalů) nebo tonicko-klonické (ztráta vědomí) [3].

## Kombinované epilepsie

Tato skupina zahrnuje pacienty, u kterých se projevuje fokální i generalizovaná epilepsie. Na interiktálním EEG se objevují generalizované vlny typu spike (viz kap. 3.1) i fokální epileptiformní aktivita [3].

## Semiologická klasifikace záchvatů

Tato klasifikace není mezinárodně uznávanou, nicméně umožňuje snadný popis záchvatů při video-EEG vyšetření i v běžné praxi. Mezi projevy patří:

- **Aura** charakterizovaná jako subjektivně pocíťované iktální vjemy.
- **Vegetativní záchvaty** objevující se ojediněle. Lze je pozorovat na záznamu EEG. Projevují se tachykardií nebo bledostí.
- **Dialeptické záchvaty** se projevují epizodou s poruchou vědomí. Záchvaty doprovází alespoň částečná amnézie a mohou se vyskytovat u generalizovaných i fokálních epilepsií.
- **Motorické záchvaty** projevující se jako nepřirozené pohyby odlišné od fyziologických. V jiných případech jsou to pohyby podobné fyziologickým, objevující se v neadekvátní situaci (např. šlapání, žvýkání).

- **Speciální záchvaty** charakterizovány inhibičními vlivy na motorickou nebo kognitivní aktivitu [2].

## 1.2 Diagnostika

Medicína dnes umožňuje využít rozličných metod k diagnostice epilepsie. Pro správnou diagnózu a zjištění příčiny vzniku záchvatů se provádí kombinace několika diagnostických metod.

### Klinická vyšetření

Základem klinického vyšetření je komunikace mezi lékařem a pacientem. Není třeba využít medicínských přístrojů a zařízení.

- **Neurologické vyšetření** se zaměřuje na chování, pohybové a mentální funkce pacienta a zjištění vrozených chorob [4, 1]. Velký význam je kladen na anamnézu, závisí na popisu záchvatu pacientem i svědkem, a to kvůli časté ztrátě paměti pacientů během záchvatu. Klíčové jsou informace o výskytu epilepsie a dalších záchvatovitých a psychiatrických onemocnění v rodině [1].
- **Neuropsychologické vyšetření** se provádí ke zjištění kognitivních defektů, nejčastěji v rámci pozornosti, paměti a motorické rychlosti, ke kterým dochází zejména při lokální epilepsii. Řada nemocných se setkává s potížemi behaviorálními a psychiatrickými, jako jsou poruchy osobnosti, deprese či psychózy. Vyšetření se využívá také v preoperační diagnostice k určení laterality a lokalizace epileptogenní zóny, která má být chirurgicky odstraněna. Pooperační sledování kognitivních procesů umožní zhodnotit efektivitu zákroku. Samotné vyšetření zahrnuje testování inteligence, verbální a nonverbální kognitivní výkonnost, verbální a nonverbální paměť a kognitivní flexibilitu [5].

### Neurozobrazovací metody

Zobrazovací metody můžeme dále dělit na morfologické, ke kterým patří magnetická rezonance, a funkční, zahrnující funkční magnetickou rezonanci, jednofotonovou emisní výpočetní tomografii a pozitronovou emisní tomografii.

- **Magnetická rezonance** (MRI – Magnetic Resonance Imaging) se v současnosti provádí u všech dospělých pacientů s epilepsií. Umožňuje zobrazení až 90 % známých abnormalit ve struktuře mozku. Avšak u 30–40 % pacientů s ložiskovými záchvaty neodhalí potenciální epileptogenní lézi [6].
- **Funkční magnetická rezonance** (fMRI – Functional Magnetic Resonance Imaging) se v epileptologii využívá v zobrazení BOLD (Blood Oxygen Level-

dependent Technique). Neurální aktivita se projevuje lokálně nižší koncentrací deoxyhemoglobinu, což způsobí zvýšení signálové intenzity, kterou měříme [1].

- **Výpočetní tomografie** (CT – Computed Tomography) je používána, pokud z technických důvodů nelze provést magnetickou rezonanci (kardiostimulátor, kochleární implantát). CT umožňuje zobrazit hrubší abnormality ve struktuře mozku [4, 5].
- **Jednofotonová emisní výpočetní tomografie** (SPECT – Single-photon Emission Computed Tomography) využívá předpokladu regionálního zvýšení metabolismu a průtoku krve během iktální neurální aktivity. Při interiktálním snímání je metoda středně citlivá a zobrazí 50–80 % hrubých morfologických lézí [1]. Naproti tomu iktální a postiktální SPECT v kombinaci s interiktálním snímáním může být užitečný pro lokalizaci fokální epilepsie, umístění intrakraniálních EEG elektrod nebo jako součást předoperačního vyšetření [4, 5].
- **Pozitronová emisní tomografie** (PET – Positron Emission Tomography) je důležitým nástrojem ke stanovení zóny začátku záchvatu (SOZ – Seizure Onset Zone) a k lepšímu porozumění funkčních změn vyvolaných různými formami epilepsie. Pracuje s radioaktivním prvkem fluór-18-fluorodeoxyglukózou jako nepřímým markerem neurální aktivity. Na interiktálním PET zobrazení pozorujeme epileptogenní oblasti jako hypometabolické, což je zřejmě důsledek ztráty neuronů a lokální diaschízy<sup>1</sup> [7, 1].

## Elektroencefalografie

Elektroencefalografie je funkční vyšetřovací metoda snímající elektrickou aktivitu mozku. Je založena na měření rozdílu potenciálů mezi aktivní a referenční elektrodou. Mezi dvojicí elektrod měříme napětí a vzniká tzv. kanál.

Při vyšetřování epilepsií se EEG běžně používá v kombinaci s MRI. EEG disponuje vysokou časovou rozlišovací schopností a jeho nižší prostorová rozlišovací schopnost je kompenzována MRI skenem [8, 9].

## Skalповé EEG

Skalповé EEG představuje neinvazivní (tj. bez chirurgického zákroku), bezpečnou a nejčastěji využívanou metodu k vyšetření změn elektrické aktivity mozku. Využívá se různý počet elektrod (2–256), které jsou připevněné v elektrodové čepici kvůli snížení chyb v měření způsobených nesprávným rozmístěním elektrod. Při diagnostice epilepsií jsou funkční změny na EEG záznamu patrné, i když pacient během natáčení záchvat nedostane [1].

---

<sup>1</sup>Náhlá dočasná ztráta funkce mozkové tkáně propojené s poškozenou oblastí.



## Intrakraniální EEG

Intrakraniální EEG (iEEG) umožňuje snímání signálu elektrodou přímo z místa jeho vzniku. Snímání se provádí, pokud výsledky neinvazivního vyšetření nejsou dostačující pro indikaci epileptochirurgické operace (nejasná lokalizace epileptogenní hranice). Technika iEEG je invazivní a pro uskutečnění je nutný chirurgický zákrok. Záznam z intrakraniálních elektrod není tlumený lebeční kostí, a proto má zaznamenaný signál nižší amplitudu a širší frekvenční pásmo (0–200 Hz). Kvůli invazivnímu charakteru zákroku je žádoucí používat co nejnižší počet elektrod, čímž se předchází poškození tkáně, nicméně je zvyšována pravděpodobnost chyb měření. Elektrody využívané pro iEEG můžeme rozdělit podle jejich velikosti na mikroelektrody a makroelektrody [9, 8].

**Mikroelektrody** o průměru do 50  $\mu\text{m}$  slouží ke snímání elektrické aktivity jednotlivých neuronů, většinou z jejich extracelulárního prostředí. Detekovaná aktivita se nazývá spike (viz kap. 3.1) a jedná se o elektrické pole vyvolané akčním potenciálem. Mimo snímání elektrické aktivity mohou mikroelektrody sloužit k aplikaci elektrické stimulace.

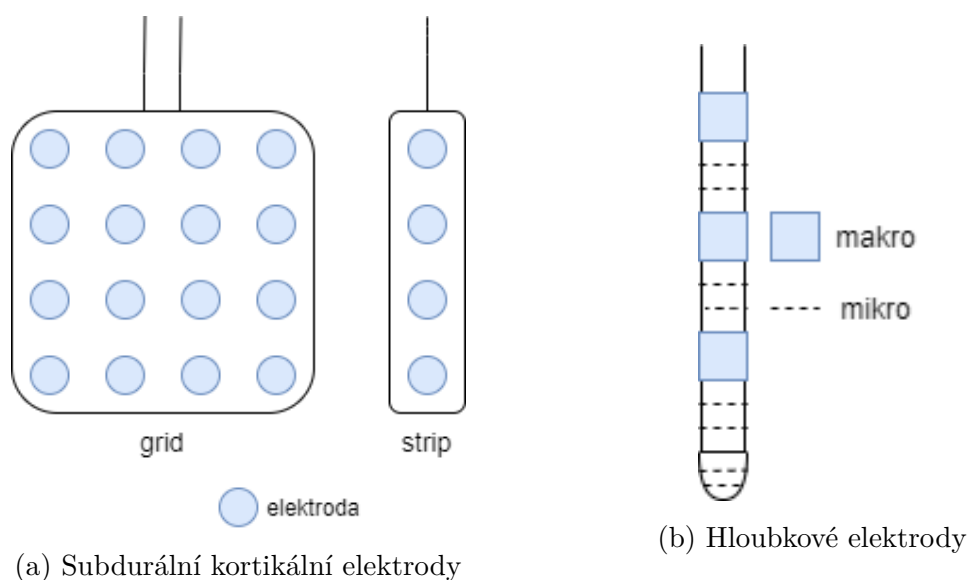
**Makroelektrody** mají velikost 1–5 mm a dělí se podle umístění na subdurální a hloubkové elektrody.

- **Subdurální kortikální elektrody** (viz obr. 1.1a) umožňují snímání z povrchu mozku; umísťují se pod dura mater na mozkovou kůru. Elektrody mohou být stripové (na obrázku 1.1a vpravo), mající formu pásku s jednou řadou elektrod a zaváděného z trepanačního návrtu po durotomii<sup>2</sup>. Gridové elektrody (na obrázku 1.1a vlevo) jsou tvořeny maticí obvykle 12–64 elektrod ve vzdálenosti 5–10 mm od sebe a jejich zavedení vyžaduje kraniotomii<sup>3</sup>. Elektrody mají tvar disků z platiny či nerezů a jsou uloženy do silikonového nebo teflonového pouzdra [8, 10].
- **Hloubkové elektrody** (viz obr. 1.1b) slouží k vyšetření hluboce uložených mozkových struktur (např. v limbickém systému). Hloubkové elektrody jsou tvořeny izolovanými vodiči se čtyřmi a více platinovými kontakty o šířce 1 mm, které jsou rozmístěny lineárně ve vzdálenosti až 10 mm. Tyto kontakty, které označujeme jako makroelektrody, jsou schopné měřit potenciál průměrně z 1000 neuronů a běžně se používají v klinické praxi. V případě mnohem menších kontaktů (40  $\mu\text{m}$ ) jsou elektrody schopné měřit potenciál ze 100 až 10 neuronů, v tomto případě se jedná o mikroelektrody. Na obrázku 1.1b je ilustrační příklad hloubkové elektrody s umístěním mikroelektrod na špičce a po obvodu elektrody mezi makrokontakty. Další možná konfigurace spočívá v usazení mi-

<sup>2</sup>Otevření tvrdé mozkové pleny (dura mater).

<sup>3</sup>Odebrání části lebeční kosti a odhalení mozkové tkáně.

kroelektrod na drátek na konci elektrody. Použití hloubkových elektrod je riskantnější z důvodu možného poškození cév během stereotaktické implantace. Elektrody jsou do mozku zavedeny malými otvory vyvrtanými do lebky, což snižuje pravděpodobnost infekce. Výsledné umístění elektrod je na milimetry přesné díky trojdimenzionálnímu MRI zobrazení. Elektrody se používají také k elektrické stimulaci mozku [8, 5, 1].



Obr. 1.1: Schématické zobrazení intrakraniálních elektrod

## 2 Elektrická stimulace mozku

Elektrická stimulace je využívána k diagnostickým účelům pro mapování kortikálních funkcí při operacích nádorů mozku nebo resekci epileptického ložiska. V terapii je přínosná zejména u pacientů, kteří nereagují na medikamentózní léčbu nebo k léčbě pohybových poruch [11].

### 2.1 Historie

Pokusy o stimulaci nervového systému začaly již koncem 18. století s rozvojem neurofyzologie jako experimentální vědy. Během let probíhaly experimenty na zvířatech a roku 1870 byla neurologem Eduardem Hitzigem a anatomem Gustavem Fritschem prokázána reakce kortexu na elektrickou stimulaci. Hitzig a Fritsch byli následováni mnoha vědci, kteří začali provádět stimulace na primátech. Patřil mezi ně britský neurolog sir David Ferrier, který zmapoval kortikální funkce v mozku primátů a aplikoval výsledky na schéma lidského mozku.

Jako první publikoval výsledky stimulace lidského mozku Američan Roberts Bartholow. V článku „Experimental Investigations into the Functions of the Human Brain” popsal reakce na elektrickou stimulaci různých oblastí mozku. Pacientem mu byla žena s poškozením lebky způsobeným rakovinovým nádorem. Bartholow využil poškození k zavedení jehel hluboko do mozku a aplikoval Faradayův proud nízké intenzity. Elektrická stimulace vyvolala svalové kontrakce a zvýšení stimulačního proudu vedlo k bezvědomí. Bartholow byl ve Spojených státech kritizován za použití experimentálních technik na lidském subjektu bez záměru léčby pacienta.

Začátkem 20. století byla mnohými neurochirurgy elektrická stimulace pacientů pod lehkou anestézií považována za nezbytný nástroj k lokalizaci funkčních oblastí mozku [12, 13].

### 2.2 Mechanismus stimulace

Mechanismus odpovědi na elektrickou stimulaci není dosud dobře znám kvůli velkému počtu vzájemně se prolínajících procesů. Jedná se o soubor excitací a inhibicí neuronů, interneuronů a nervových drah. Bylo zjištěno, že na elektrickou stimulaci reagují primárně axony neuronů. Konkrétně jejich iniciální segment a Ranvierovy zářezy, a to z důvodu vysoké koncentrace sodíkových kanálů způsobujících vyšší excitabilitu. Místo očekávané hromadné aktivace neuronů v nejbližším okolí elektrody jsou neurony řídce aktivovány v oblasti, která zasahuje až 4 mm od konce elektrody. Velikost aktivované oblasti je závislá na anatomii neuronů v místě stimulace. Nezáleží na vzdálenosti buněčných těl od elektrody, nýbrž na délce a rozložení axonů.

Zvyšováním amplitudy stimulačního proudu dochází ke zvýšení počtu aktivovaných neuronů, nikoli k rozšíření stimulované oblasti [14, 10].

## Parametry stimulačních impulzů

Stimulační parametry se liší v závislosti na uspořádání elektrod, kontaktní ploše a vzdálenosti elektrod. Rozdílné jsou také parametry stimulace u diagnostických a terapeutických aplikací. Za bezpečnou je považována stimulace s hustotou náboje do  $50 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ , přičemž stále závisí na elektrodové konfiguraci. Důležitým parametrem je frekvence stimulace. V některých studiích je využíváno vysokých i nízkých frekvencí stimulačních pulzů, běžně je aplikována frekvence 50 Hz. Vysokofrekvenční stimulace ( $50 < \text{Hz}$ ) způsobuje desynchronizaci neuronů fokálních i rozsáhlých epileptických ložisek. V diagnostických aplikacích byl pozorován pozitivní (kontrakce svalů) i negativní (neschopnost řeči) účinek [14]. Nízkofrekvenční stimulace ( $< 50 \text{ Hz}$ ) se dobře uplatňuje v redukci epileptických záchvatů, jelikož svým inhibičním účinkem na těla neuronů snižují jejich aktivitu [10]. Přenosu náboje a elektrolytickým účinkům se předchází použitím bifázických pulzů a konstantního proudu [15]. Monofázické pulzy působí větší poškození tkáně, ale jsou účinnější v buzení akčních potenciálů neuronů. Jsou využívány při hloubkové stimulaci s krátkou dobou trvání [14].

## 2.3 Aplikace v diagnostice

V diagnostice má elektrická stimulace využití převážně k lokalizaci oblastí kortexu mozku zajišťujícího motorické, řečové a další důležité funkce. Pomocí elektrod jsou do mozku přiváděny elektrické stimuly, a to standardně o frekvenci 50 Hz, které excitují a inhibují neurony kortexu [16].

### Lokalizace funkčních oblastí mozku

Mapování funkčně důležitých korových oblastí se provádí před resekcí zákrokem. Funkční mapy získané stimulačním vyšetřením vymezují oblast, kterou má neurochirurg resekovat, a kde naopak resekovat nelze. Cílem je optimalizovat rozsah resekce a minimalizovat ztrátu funkcí zejména v eloquentních oblastech mozku<sup>1</sup>. Získání funkčních map je důležitou součástí neurochirurgického zákroku vzhledem k častým změnám obecně známé organizace funkčních oblastí způsobených patologickou tkání. Stimulační vyšetření se provádí zejména v primárních senzomotorických oblastech – v oblastech řečových a zrakových [15]. Stimulace může být aplikována aktivní

---

<sup>1</sup>Oblasti mozku s významnou funkcí (např. řeč, motorika).

elektrodou a detekována referenční elektrodou v neelokventní oblasti mozku nebo bipolárními elektrodami v cílové oblasti stimulace. Rozsah stimulace závisí na hodnotě aplikovaného proudu (viz tab. 2.1). Během stimulace je snímán ECoG záznam a amplituda proudu je skokově zvyšována po 1–2 mA [14, 16].

Tab. 2.1: Diagnostické stimulační parametry [14]

parametry	hodnoty
trvání stimulace [s]	3-20
frekvence [Hz]	25-60
stimulační proud [mA]	1-15
šířka pulzů [ms]	0,2-1

### Mapování motorických funkcí

Mapování motorických funkcí může být prováděno při vědomí pacienta i pod anestezií. Během stimulace je snímán signál EMG, což umožňuje sledovat reakce na stimuly nízké intenzity. Při vědomí může být pacient požádán o provedení plynulých pohybů (např. pohyb zápěstí) k identifikaci inhibičních vlastností stimulace. Motorická oblast je systematicky mapována po 5 mm<sup>2</sup>. Evokované reakce se zaznamenávají a slouží k dalšímu plánování operace [17, 16].

### Mapování kognitivních a řečových funkcí

Resekci v dominantní hemisféře předchází přímá elektrická stimulace pro mapování řečových funkcí. Je úspěšně používána pro snížení pravděpodobnosti ztráty řeči po operaci. Pacient je během zákroku při vědomí, aby mohla být hodnocena reakce na stimulaci. Odpověď na stimulaci je velmi specifická, proto pacient provádí různé úkoly, aby byla reakce odhalena. Mezi ně patří například pojmenování vizuálních a sluchových podnětů, psaní, čtení nebo plynulá řeč (počítání) [14].

### Lokalizace epileptického ložiska

Elektrická stimulace může také sloužit k přesnější lokalizaci epileptogenního ložiska. Odpověď zdravé tkáně se na EEG záznamu projeví jako ostrá vlna následovaná pomalou vlnou. Za patologický projev je považována reakce objevující se déle než 100 ms po stimulu a opakující se vlny. Tyto reakce pozorujeme po jednotlivých stimulacích se standardními parametry (viz tab. 2.1) [14]. Podrobněji jsou projevy epileptogenní tkáně rozebírány v kapitole 3.

## 2.4 Terapeutické využití

Elektrická stimulace se v terapii využívá převážně v případě pohybových poruch, limitovaně i v psychiatrii. Stimulační elektrody jsou implantovány do blízkosti konkrétních oblastí pacientova mozku v závislosti na léčené chorobě. Hloubkové elektrody se zavádějí pomocí stereotaxe<sup>2</sup>. Generátor implantovaný pod kůži na hrudníku přivádí elektrické pulzy skrze elektrody do mozkové tkáně, kde způsobují excitaci nebo inhibici okolních neuronů.

V terapii elektrickou stimulací je zásadní dosažení rovnováhy mezi bezpečností a snášenlivostí metody, spojenými náklady a klinickou účinností léčby [18]. Sporné jsou také dlouhodobé účinky elektrické stimulace na mozkovou tkáň. Konstantní elektrická stimulace neuronů může vést k dlouhodobému poškození nebo ke změně neuronální architektury. U některých pacientů se může vyvinout tolerance na neměnnou stimulaci, což následně vede ke ztrátě účinku. Pro tyto případy byly navrženy algoritmy využívající zpětné vazby k úpravě parametrů stimulačních pulzů a optimalizaci terapie. Semi-closed loop systém aplikuje stimulaci na základě detekce a předpovědi záchvatu. Closed loop systém detekuje záchvat a upraví stimulační vzorce podle neurologické zpětné vazby [19].

### Epilepsie

Neurostimulace je vhodná pro pacienty trpící farmakorezistentní epilepsií, u kterých nelze provést resekční epileptochirurgii. Důvodem může být víceložisková či generalizovaná epilepsie, nemožnost přesného stanovení rozsahu a lokalizace epileptogenní zóny nebo riziko komplikací intrakraniálního zákroku. Neurostimulace nedokáže epilepsii vyléčit, avšak snižuje počet záchvatů o 20–50 %, čímž výrazně zlepšuje kvalitu života.

V praxi je nejčastěji používána **stimulace *nervus vagus*** (VNS – Vagus Nerve Stimulation), která je založena na elektrické stimulaci levostranného bloudivého nervu bipolárními elektrodami. Stimuly jsou kontinuální nebo se střídá epizoda klidu a stimulace (viz tab. 2.2) [20, 21, 22].

---

<sup>2</sup>Umožňuje operovat hluboké mozkové struktury s minimálním poškozením okolních tkání a vysokou přesností zacílení pomocí fixačního rámu.

Tab. 2.2: Stimulační parametry VNS [20, 21]

parametry	hodnoty
frekvence [Hz]	20/30
stimulační proud [mA]	1-2
šířka pulzů [ $\mu$ s ]	250/500
epizoda stimulace [s]	7–30
epizoda klidu [min]	3/5

V roce 2010 byla k léčbě epilepsie schválena metoda **hluboké mozkové stimulace** (DBS – Deep Brain Stimulation) prováděná implantovanými intracerebrálními elektrodami umístěnými do subkortikálních mozkových struktur. Cílovou oblastí stimulace jsou přední talamická jádra, nicméně v současné době je testováno mnoho dalších cílových struktur (subthalamické jádro, hlava kauda, zadní hypotalamus atd.). Elektrody jsou umístěny bilaterálně a stimulační parametry jsou uvedeny v tabulce 2.3 [23, 24].

Tab. 2.3: Stimulační parametry DBS [23, 24]

parametry	hodnoty
frekvence [Hz]	100-165
napětí [V]	1-10
šířka pulzů [ $\mu$ s]	90
epizoda stimulace [min]	1
epizoda klidu [min]	5

Novější metodou je **stimulace *nervus trigeminus***, která je analogická ke stimulaci bloudivého nervu.

## Parkinsonova nemoc

K terapii pozdních farmakorezistentních pohybových komplikací Parkinsonovy nemoci (PN) se využívá hluboká mozková stimulace. Nejčastějším anatomickým cílem stimulace je subthalamické jádro (STN – *subthalamic nucleus*) v oblasti bazálních ganglií. Skrz implantované elektrody dochází ke kontinuální vysokofrekvenční stimulaci (převyšující 130 Hz), která má pravděpodobně neuroinhibiční efekt. Pooperačním programováním jsou nastaveny další stimulační parametry pro optimální výsledek.

DBS subthalamického jádra má velmi dobrý symptomatický efekt na třes, rigiditu a hypokinézu; mimo to umožňuje snížení dopaminergní terapie [23, 25].



## 3 Biomarkery epileptické aktivity

Mezi elektrické projevy mozku, které se řadí mezi biomarkery epilepsií, patří: interiktální spiky, vysokofrekvenční oscilace a změny v konektivitě. Pro vyhodnocení těchto markerů se využívají záznamy z hlubokých elektrod a ECoG (elektrokortikografie), jelikož na rozdíl od skalpových elektrod dosahují vysokého rozlišení [26]. Elektrofyziologické biomarkery značně usnadňují lokalizaci epileptogenního ložiska před resekční operací. Pro diagnostiku a klasifikaci epilepsií je dostačující interiktální snímání, poněvadž epileptogenní ložiska se abnormální elektrickou aktivitou projevují i mimo záchvat [27].

### 3.1 Interiktální výboje

Interiktální výboje (spiky) jsou ostré vlny s délkou trvání 70–200 ms, které jsou vysoce korelované s výskytem epilepsie. Na EEG záznamu se objevují interiktálně<sup>1</sup> a jejich četnost kolísá s výskytem různých záchvatů. Zvýšení počtu spiků následuje záchvaty vznikající ve střední části temporálního laloku. Četnost se snižuje nebo zůstává stejná u záchvatů mozkové kůry. Zvýšení výskytu spiků nelze považovat za blížící se epileptický záchvat. V posledních letech bylo prokázáno snížení přítomnosti spiků po redukci antiepileptických léků, ačkoliv dřívější studie tuto spojitost neprokázaly. Tento efekt se projevuje spíše globálně, snížení četnosti spiků lokalizovaných v místě začátku záchvatu (SOZ – Seizure Onset Zone) je nevýznamné [28, 29].

Vztah mezi lokalizací spiků a počátkem záchvatu není dosud objasněn, proto výskyt spiků nehraje velkou roli v lokalizaci SOZ před resekčním zákrokem [28].

### 3.2 Vysokofrekvenční oscilace

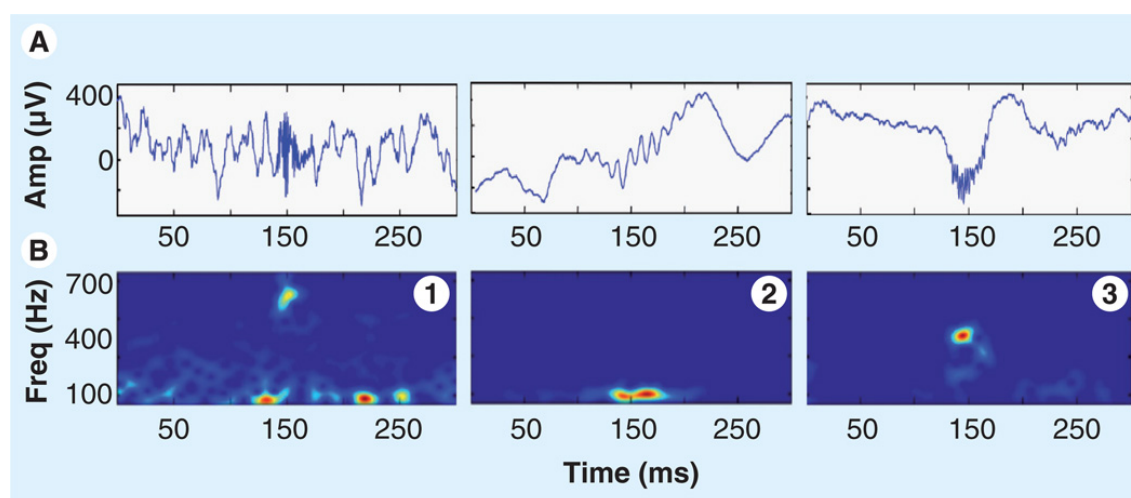
Vysokofrekvenční oscilace (HFO - High Frequency Oscillations) jsou rychlé vlny ( $100 < \text{Hz}$ ) objevující se na EEG záznamu v trvání desítek milisekund (viz obr. 3.1). S využitím iEEG elektrod bylo zjištěno, že interiktální HFO jsou přednostně lokalizovány v oblastech mozku zodpovědných za generování záchvatů, a jsou tedy považovány za biomarkery epileptické aktivity. Bylo prokázáno, že HFO slouží jako spolehlivý ukazatel epileptické aktivity; při chirurgickém odstranění oblastí projevujících se vysokofrekvenčními oscilacemi bylo dosahováno lepších výsledků v redukci počtu záchvatů [30, 31].

HFO se dělí podle frekvence na ripples (80–200 Hz) a fast ripples (200–500 Hz), které jsou pokládány za více patologické [27]. **Ripples** se objevují fyziologicky v

---

<sup>1</sup>Vyskytující se mezi záchvaty.

hipokampu, jsou způsobeny sumací inhibičních postsynaptických akčních potenciálů, které odrážejí zvýšené synchronní vybíjení pyramidových buněk a interneuronů. Předpokládá se, že podobný mechanismus se uplatňuje i v jiných částech mozku [31]. Jejich funkce je spojována s přenosem informací mezi hipokampem a kortikálními strukturami při ukládání do dlouhodobé paměti [30]. Patologické HFO vznikají odlišným mechanismem: za jejich vznik mohou patologicky propojené neuronové shluky. **Fast ripples (FR)** reprezentují sumace akčních potenciálů ze synchronní aktivity patologických neuronových shluků. Tyto oscilace jsou vysoce specifické pro SOZ. Ke zvýšení četnosti ripple a fast ripple oscilací dochází během hlubokého spánku a naopak k jejich snížení při vykonávání kognitivních činností [27].



Obr. 3.1: Reprezentativní příklad HFO, bližší informace v textu (převzato z [27])

Na obrázku 3.1 jsou fast ripples (1 a 3) a HFO ripples (2). V části (A) je nefiltrovaný signál EEG s HFO v čase 150 ms a v části (B) spektrogramy.

### 3.3 Změny v konektivitě mozku

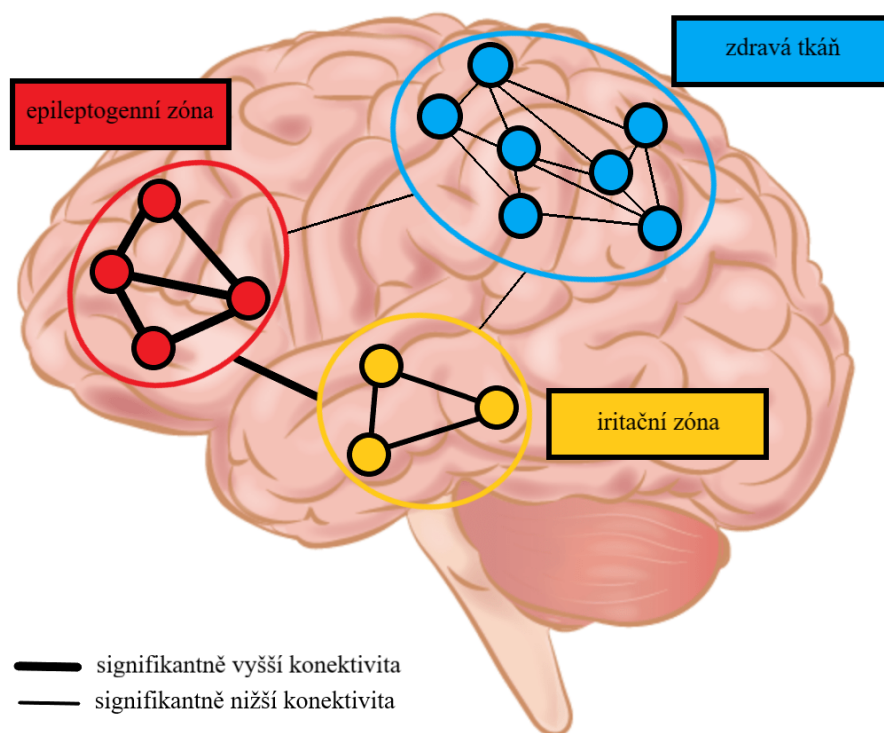
Konektivita mozku popisuje organizaci a propojení mezi jednotlivými mozkovými strukturami. Odhaluje, jak jsou informace přenášeny, zpracovávány a sdíleny mezi různými regiony mozku [32]. Konektivita mozku se dělí na tři typy: anatomickou, funkční a efektivní. Anatomickou konektivitou se chápe strukturální propojení neuronů. Funkční konektivita popisuje propojení neuronální aktivity a efektivní konektivita se zabývá směrem toku informací a interakcí neuronů [33].

U pacientů s medikamentózně refrakterní epilezií byly četnými studiemi prokázány změny v strukturní i funkční konektivitě částí mozku projevujících se záchvaty.

Změny v konektivitě byly pozorovány funkční magnetickou rezonancí i elektrofyziologickým snímáním, avšak výsledky z těchto metod nejsou vysoce korelovány [34].

Mezi metody hodnocení funkční konektivity patří výpočet korelace a koherence, relativní entropie, fázové synchronizace nebo Grangerovy kauzality. Korelace (viz podkapitola 4.3) a koherence vyjadřují lineární závislost signálů. Relativní entropie (viz podkapitola 4.3) charakterizuje nahodilost a neuspořádanost signálů. Fázová synchronizace signálů popisuje propojení fází signálů. Čím je synchronizace signálů vyšší, tím je funkční konektivita neurálních částí silnější. Grangerova kauzalita predikuje vývoj jednoho signálu na základě předcházejících hodnot druhého signálu [35, 32].

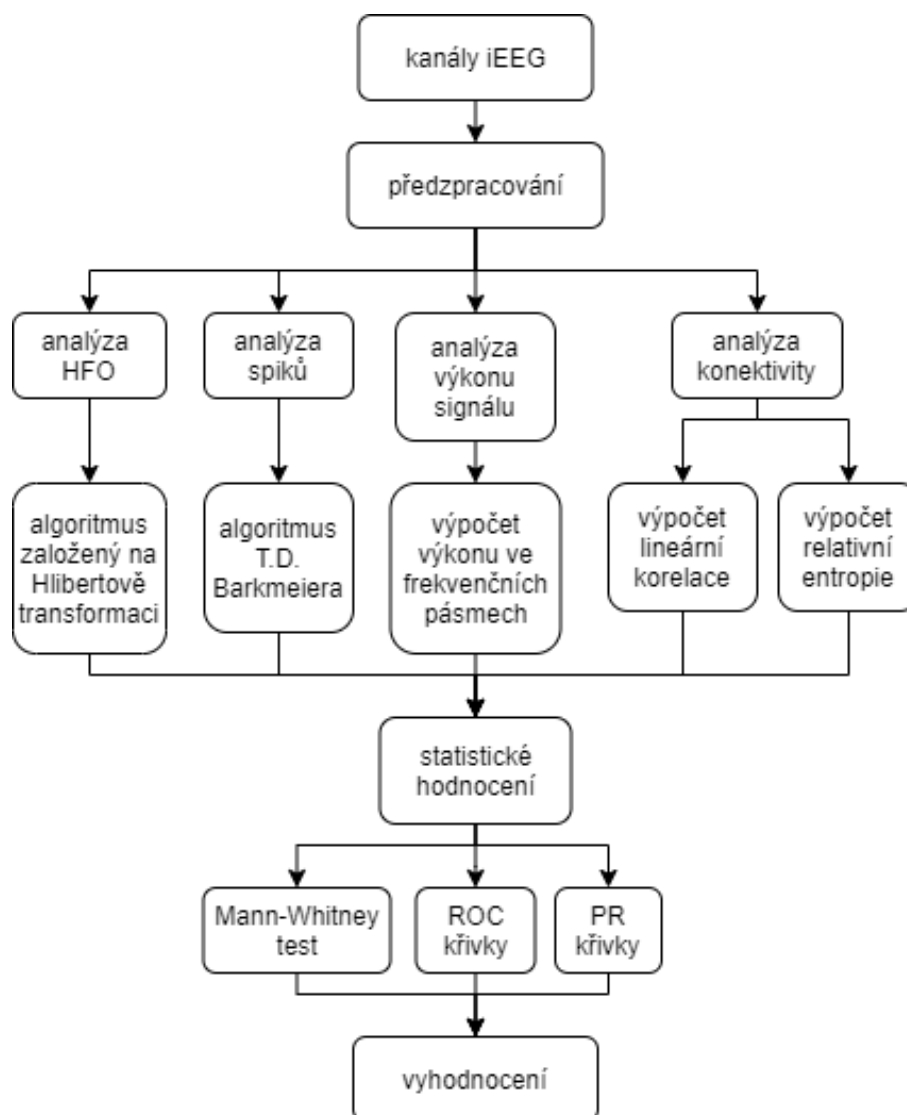
Analýza iEEG prokázala, že oblasti, které se účastní epileptických záchvatů, jsou více propojeny mezi sebou (naznačeno silnými čarami na obrázku 3.2) než s ostatními mozkovými strukturami, které nejsou záchvatem postiženy (tenké čáry na obrázku 3.2). Struktury v SOZ jsou charakteristické unikátním vzorem propojení a vyšší konektivitou. Výraznější pokles konektivity mezi SOZ a okolními částmi mozku se projevuje vyšší aktivitou v SOZ [35]. Bylo zjištěno, že vazby mozkových struktur zásadně souvisí se šířením záchvatu [34]. Z těchto nálezů vyplývá, že SOZ je funkčně odpojena od okolních mozkových oblastí [35].



Obr. 3.2: Funkční propojení struktur mozku (upraveno z [36])

## 4 Příprava dat

Tato a následující kapitoly se věnují praktické části práce. Zabývají se měřením dat ve Fakultní nemocnici u sv. Anny, předzpracováním, detekčními algoritmy a statistickým zpracováním získaných dat (viz obr. 4.1).



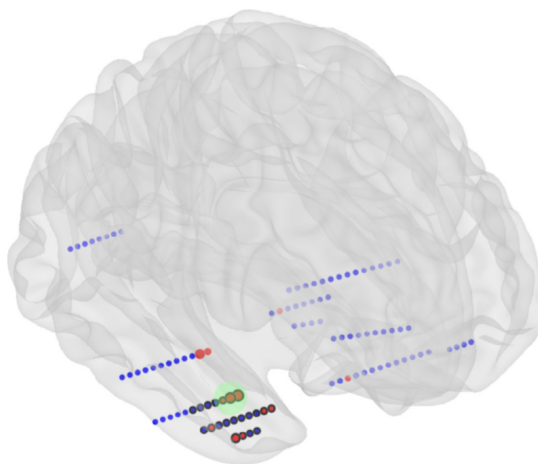
Obr. 4.1: Schématické zobrazení praktické části práce

Dataset byl nejprve předzpracován v programu PySigView. Samotné zpracování signálu bylo provedeno v jazyce Python ve vývojovém prostředí Spyder a zahrnuje detekci epileptických markerů, filtraci užitečných úseků signálu a odstranění chybových hodnot.

## 4.1 Měření dat

Analyzovaná data byla naměřena týmem odborníků ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně (FNUSA). Všem pacientům byly implantovány hloubkové elektrody pro lokalizaci SOZ před resekční operací.

Ve FNUSA byly pacientům implantovány standardní platinové semiflexibilní multikontaktní hloubkové elektrody (viz obr. 4.2) s 5, 10 a 15 kontakty. Kontaktní plocha zaujímala  $5,02 \text{ mm}^2$  a vzdálenost mezi kontaktními plochami byla 1,5 mm. Byly snímány všechny iEEG kanály s vzorkovací frekvencí 25 kHz a pro další zpracování byly převzorkovány na 5 kHz. Umístění elektrod bylo provedeno srovnáním poimplantačního MRI s preimplantačním. [37]



Obr. 4.2: Zobrazení implantovaných hloubkových elektrod (převzato z [37])

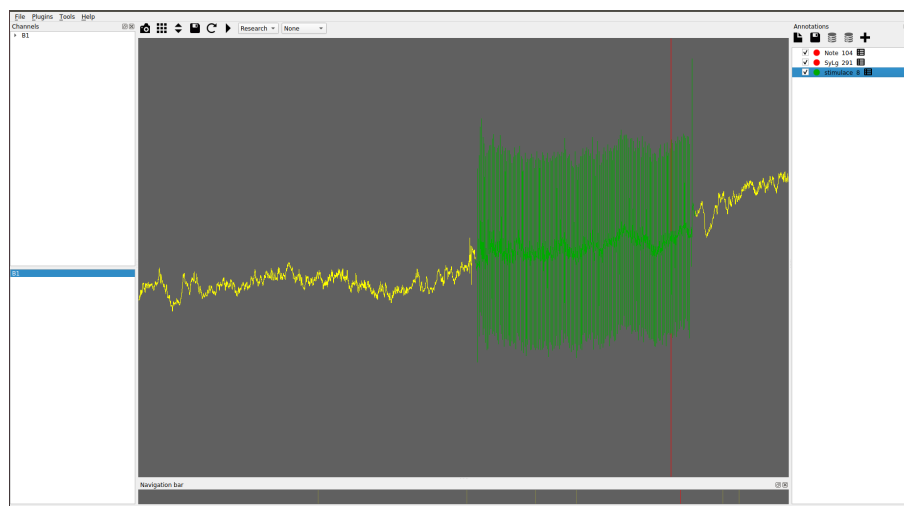
Na obrázku 4.2 značí červená barva patologické kanály. Zeleným kruhem je vybrána výsledná lokace patologické tkáně. Černě ohraničené kanály jsou kanály lokalizované v resekované tkáni.

### Bipolární montáž

U všech vybraných pacientů byla v rámci snímání provedena bipolární montáž kanálů. Data z intrakraniálních elektrod jsou zatížena artefakty a snímají i potenciály částí mozku vzdálených od elektrody. Cílem snímání jsou však elektrické projevy v jejím blízkém okolí. Pro potlačení nežádoucích složek signálu se provádí bipolární montáž kanálů, která je založena na rozdílu signálů ze sousedících kanálů. Rozdílem se docílí odstranění artefaktů, které jsou v obou kanálech shodné, díky čemuž je získán signál pouze z okolí kontaktů bipolární montáže.

## 4.2 Předzpracování v programu PySigView

Pro zobrazení a předzpracování dat byl využit program PySigView [38], který pracuje s knihovnami programovacího jazyka Python pro zobrazení signálů. K předzpracování signálu byly využity značky vložené během snímání; tyto značky jsou v signálu zobrazeny jako červené čáry (viz obr. 4.3) a nachází se v místě stimulace. Značky lze v programu přidávat a je možné označit jedno místo nebo vybraný úsek signálu (na obr. 4.3 vyznačen zeleně).



Obr. 4.3: Prostředí programu PySigView se zobrazeným EEG signálem

Časový údaj značky je zaznamenán v tabulce (viz obr. 4.4b), kterou lze zobrazit v bloku „Annotations” (viz obr. 4.3). Pomocí tabulky je možné se pohybovat záznamem signálu a zobrazit jednotlivé stimuly.

pysigview				
	start_time	end_time	channel	text
0	1486984392690000	nan	nan	System - Notepad
1	1486984468682000	nan	nan	System - Notepad
2	1486984501942000	nan	nan	System - Notepad
3	1486984523380000	nan	nan	System - Notepad
4	1486984547937000	nan	nan	System - Notepad
5	1486984705748000	nan	nan	System - Notepad
6	1486984724912000	nan	nan	System - Notepad

☐ Browse mode

pysigview			
	start_time	end_time	channel
0	1486984391817163.0	1486984400364943.0	A1
1	1486984466444702.0	1486984469845756.0	A1
2	1486984500075252.0	1486984503205425.0	A1
3	1486984521474800.0	1486984524484582.0	A1
4	1486984546294213.0	1486984548807381.0	A1
5	1486984704601211.0	1486984713510165.0	A1
6	1486984741982701.0	1486984745594439.0	A1

☐ Browse mode

(a) Značky stimulací

(b) Manuálně přidané značky

Obr. 4.4: Tabulky k anotacím zobrazující čas značky, jméno kanálu a poznámky

Pro analýzu byla použita data 5 pacientů. V signálech byl pomocí značek stimulací (červená značka na obr. 4.3) nalezen úsek, ve kterém se vyskytují všechny stimule. Tento segment byl označen a nadále se pracovalo pouze s ním. Následně byly v programu PySigView označeny části, ve kterých probíhala stimule (zeleně na obr. 4.3). Časový údaj počátku a konce stimule je zaznamenán v tabulce 4.4a. Toto zpracování bylo provedeno pro záznamy všech pacientů vždy na jednom kanálu (stimule jsou v kanálech shodné). V tabulce 4.1 jsou shrnuty informace o datech pro jednotlivé pacienty. Počet stimulací je množství, které bylo označeno v programu PySigView. Počet kanálů udává kvantitu kanálů vzniklých z bipolární montáže. Velikost datasetů každého pacienta se tak liší v závislosti na těchto hodnotách.

Tab. 4.1: Přehled dat jednotlivých pacientů

číslo pacienta	počet kanálů	počet stimulací
56	158	262
57	111	23
62	55	26
67	143	248
68	156	135

## 4.3 Detekční algoritmy

Byl realizován software pro zpracování signálu obsahujícího elektrické stimule na detekci HFO, interiktálních spiků, výpočet výkonu ve frekvenčních pásmech, výpočet relativní entropie a lineární korelace. Nasnímaná data byla převedena do struktury BIDS (Brain Imaging Data Structure), která sjednocuje formu ukládání neurovizuálních a neurofyzilogických dat, čímž předchází nedorozumění a usnadňuje práci výzkumníkům [39]. Během zpracování signálu byla využita knihovna EPYCOM [40], která obsahuje algoritmy pro zpracování iEEG signálu. Signál byl vzorkován a detekce byla provedena na časových úsecích o délce 100 ms. Z knihovny byly využity funkce pro detekci HFO, spiků, výpočet výkonu signálu ve frekvenčních pásmech, výpočet lineární korelace a relativní entropie. V následujících podkapitolách jsou popsány algoritmy, na kterých aplikované detektory pracují.

### Detekce HFO

Algoritmus detekce HFO je založený na výpočtu Hilbertovy transformace. Byl navržen pro zjištění odlišností ve výskytu fyziologických a patologických HFO. De-

tektor provede filtraci sérií Butterworthových filtrů (typu pásmová propust) na frekvenčních pásmech, která se logaritmicky zvětšují. Pro filtrovaná data ve všech frekvenčních pásmech je vypočítáno z-skóre (podle rovnice 4.1) a výsledek je zobrazen v časově-frekvenčním spektrogramu. Za signifikantní jsou považovány hodnoty z-skóre nacházející se mimo interval tří směrodatných odchylek [41].

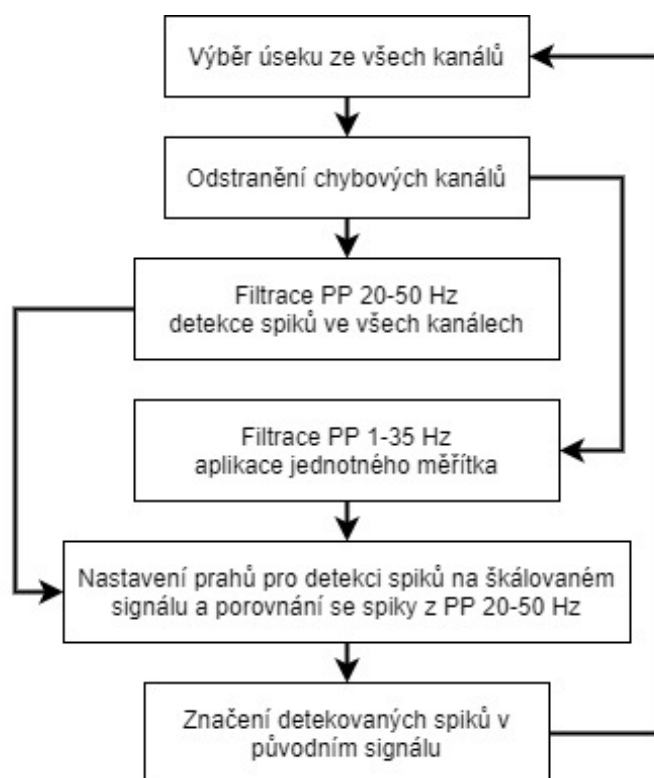
$$z = \frac{x - \bar{x}}{\sigma} \quad (4.1)$$

V rovnici 4.1 je  $x$  hodnota detekovaného markeru a  $\bar{x}$  průměrná hodnota. Znak  $\sigma$  představuje směrodatnou odchylku.

## Detekce spiků

Detekce spiků je realizována pomocí algoritmu navrženého D. T. Barkmeierem; na obrázku 4.5 je zobrazeno blokové schéma daného algoritmu. algoritmus nejprve rozdělí signály do bloků a odstraní kanály s artefakty. Dále je provedena filtrace pásmovou propustí s propustným pásmem 20–50 Hz, která zvýrazní interiktální spiky oproti pozadí. Jako potenciální spiky jsou označeny špičky přesahující 4 směrodatné odchylky průměrné amplitudy signálu. Původní data jsou také filtrována pásmovou propustí s propustným pásmem 1–35 Hz a všechny kanály jsou škálovány po blocích jednotným měřítkem. Jednotné měřítko nastaví medián amplitudy všech kanálů na jednu vybranou hodnotu. Blokové škálování zachová rozdíly v signálech s vysokou a nízkou četností spiků. Pokud ve škálovaném signálu překročí prvotně označené spiky prahové hodnoty, pak jsou označeny jako interiktální spiky [42].





Obr. 4.5: Blokové schéma detektoru spiků (upraveno z [42])

## Výpočet výkonu signálu ve frekvenčních pásmech

Výkon signálu byl počítán ve frekvenčních pásmech v rozmezí od 60 do 80 Hz (vlny gamma), od 80 do 250 Hz (ripple) a od 250 do 500 Hz (fast ripple). Zvýšení amplitudy v signálu je primárně způsobeno synchronní aktivitou neuronových synapsí [37]. Výkon signálu je počítán jako kvadrát amplitudy signálu, tedy kvadrát snímaného napětí.

## Detekce konektivity

Funkční konektivita byla detekována výpočtem relativní entropie (neboli Kullbackova–Leiblerova divergence) a lineární korelace signálů.

### Relativní entropie

Pomocí relativní entropie (REN) je hodnocena nahodilost a spektrální rozmanitost dvou signálů. REN nabývá hodnot  $0-\infty$ , přičemž nulová hodnota indikuje signály se stejným průměrem statistického rozložení. Výpočet je proveden mezi dvěma iEEG

kanály; v rovnici 4.2 jsou kanály označeny symboly  $X$  a  $Y$  a jejich pravděpodobnostní rozdělení potom  $p(X)$  a  $p(Y)$ .

$$REN = \sum_{i=1}^n p(X_i) \log \left( \frac{p(X_i)}{p(Y_i)} \right) \quad (4.2)$$

$$REN(X, Y) \neq REN(Y, X) \quad (4.3)$$

Rovnice 4.3 říká, že při obrácení pořadí kanálu není výsledek stejný, proto je REN počítána v obou směrech a vybrán je maximální výsledek [37].

### Lineární korelace

Lineární korelace odhaluje tvarové podobnosti dvou signálů a nabývá hodnot od -1 do 1. Výpočet je realizován pomocí Pearsonova korelačního koeficientu (rovnice 4.4), kde  $X$  a  $Y$  jsou hodnocené signály,  $cov$  je kovariance a  $\sigma$  je směrodatná odchylka.

$$\rho_{X,Y} = \frac{cov(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (4.4)$$

Hodnocení výsledků [37]:

- $\rho_{X,Y} = 1$  signály jsou shodné
- $\rho_{X,Y} = -1$  signály jsou opačné
- $\rho_{X,Y} = 0$  signály jsou různé

## 4.4 Výběr dat

V záznamech pacientů z detektorů jsou obsažena data o časovém úseku, na kterém byla provedena detekce, o názvech kanálů bipolární montáže, spodní hranici filtrovaného signálu a hodnotách z detekčního algoritmu (viz obr. 4.6).

event_start	channel	low_fc	power_mean
1497870485522000	OD1-OD2	60	70.829155
1497870485622000	OD1-OD2	60	245.84682
1497870485722000	OD1-OD2	60	197.69925
1497870485822000	OD1-OD2	60	366.37967
1497870485922000	OD1-OD2	60	241.87506
1497870486022000	OD1-OD2	60	83.69435

Obr. 4.6: Část zpracovaných dat pro jednoho pacienta z algoritmu pro výpočet výkonu signálu

Pro každého pacienta bylo vytvořeno 5 datasetů; výstupem každého detektoru byl jeden dataset.

## Výběr užitečných hodnot

Datasety ze zpracování (výstupy z detektorů) obsahují až 100 milionů hodnot v závislosti na délce snímání a počtu snímaných kanálů. Velikost datasetů byla snížena odstraněním hodnot, které nebudou důležité pro analýzu. K tomuto účelu byly využity data z předzpracování v programu PySigView obsahující informace o začátku a konci stimulací (viz obr. 4.7). Pomocí těchto záznamů byly v datasetech z detektorů nalezeny a označeny úseky, ve kterých probíhala stimulace. Pro analýzu jsou klíčové části před a po stimulaci. Úseky, ve kterých docházelo k elektrické stimulaci nejsou v analýze užitečné, a proto byly z datasetů odstraněny.

start_time	end_time	channel
1497870504701415	1497870516843279	T014
1497870557663863	1497870560598495	T014
1497870579708370	1497870582726450	T014

Obr. 4.7: Výstup z předzpracování v programu PySigView

K analýze byl vybrán časový úsek délky 1 sekundy, který stimulaci předchází, a stejně dlouhý úsek těsně následující stimulaci. Tyto bloky jsou v datasetech označeny jako „pred“ a „po“ ve sloupci „loc“, který značí jejich lokaci. Každé vybrané části je přiřazen relativní čas od 0 do 1 000 000. Relativní čas je kladný v případě segmentů

po stimulaci a záporný v případě segmentů před stimulací. Pro další analýzu byly bloky označeny pořadovým číslem stimulace (viz obr. 4.8 sloupec „stim”).

event_start	channel	low_fc	power_mean	cas	stim	loc
14978705176	OD1-OD2	60	187.88264	600000	0	po
14978705177	OD1-OD2	60	51.010532	700000	0	po
14978705178	OD1-OD2	60	162.94653	800000	0	po
14978705179	OD1-OD2	60	120.3913	900000	0	po
14978705566	OD1-OD2	60	256.10342	-900000	1	pred
14978705567	OD1-OD2	60	294.55316	-800000	1	pred

Obr. 4.8: Dataset po filtraci neúčinných dat

Po označení všech významných hodnot byla zbývající data odstraněna pro lepší přehlednost a orientaci.

## Odstranění chybových hodnot

Vykreslením hodnot markerů v jednotlivých kanálech se projevila opakovaná chybovost u kanálů na koncích elektrod (kanály s vyššími čísly). Pohledem na surový signál z těchto kanálů se ukázalo, že některé z nich obsahují převážně šum, a proto byly tyto kanály z analýzy odstraněny.

## 5 Statistické zpracování

Pro posouzení významnosti detekovaných markerů v odhalení epileptogenního ložiska je nutné znát jeho lokaci. Kanály, ve kterých se vyskytují vysokofrekvenční oscilace, jsou lékaři označeny jako SOZ (Seizure Onset Zone). Přehled označených kanálů je v tabulce 5.1. V některých kanálech mimo SOZ se také vyskytují epileptiformní abnormality; taková oblast se nazývá iritační zóna a je označena jako IZ. Ostatní kanály, bez patologických projevů, jsou označeny jako NONSOZ. Tato práce se však zabývá pouze nalezením epileptických ložisek (SOZ), jejichž lokalizace je potřebná při resekčních operacích. V analýze bylo lékařské posouzení považováno za bezchybné. U pacienta 56 nebylo možné ložiska lékařsky označit, a proto byl z analýzy vyloučen.

Tab. 5.1: Počet SOZ a NONSOZ kanálů jednotlivých pacientů

pacient	SOZ	NONSOZ
56	nelze určit	nelze určit
57	6	90
62	10	45
67	2	121
68	4	136

### 5.1 Testování pomocí p-hodnoty

Pro vypočtení p-hodnoty byl zvolen Mann–Whitneyův U test, tzn. neparametrická alternativa dvouvýběrového t-testu. Dvěma testovanými výběry byly hodnoty markerů naměřené před a po stimulaci. Výpočet testové statistiky spočívá ve sloučení hodnot z obou výběrů a sloučeným hodnotám je následně přiřazeno pořadí. Pro každý soubor zvlášť jsou pořadí sečtena ( $T_1$  a  $T_2$ ) a z těchto hodnot je určena finální hodnota testové statistiky  $U$  (viz rovnice 5.1c).

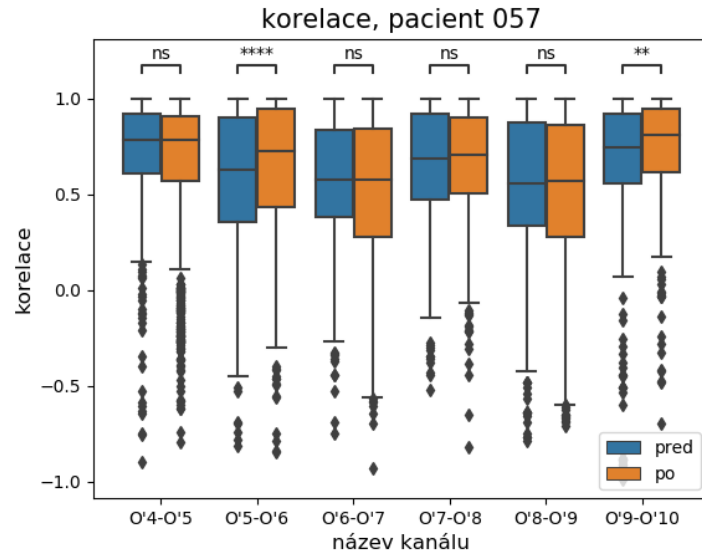
$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1 - (n_1 + 1)}{2} - T_1 \quad (5.1a)$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2 - (n_2 + 1)}{2} - T_2 \quad (5.1b)$$

$$U = \min(U_1, U_2) \quad (5.1c)$$

Parametry  $n_1$  a  $n_2$  v rovnicích 5.1a a 5.1b značí počet hodnot ve výběrech [43].

Pro statistické zpracování pomocí p-hodnoty byla využita knihovna STATAN-NOT [44], která obsahuje algoritmy pro výpočet statistických testů a umožní jejich vykreslení do existujícího krabicového grafu (viz obr. 5.1). Výsledek je vykreslen nad boxy, kterým hodnota přísluší, a výslednou p-hodnotu udává značka (viz tab. 5.2).



Obr. 5.1: Ukázka krabicového grafu zobrazujícího rozložení hodnot korelace před (modře) a po (oranžově) stimulaci v SOZ kanálech u pacienta 57

Legendu s významem značek ukazuje tabulka 5.2. Rozdíly v hodnotách markerů před stimulací a po stimulaci byly testovány pomocí p-hodnoty na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ . Signifikantním hodnotám byla přiřazena hodnota 1, ostatním hodnota 0.

Tab. 5.2: Legenda k anotacím p-hodnot v grafech

<b>ns</b>	$0,05 < p \leq 1$
<b>*</b>	$0,01 < p \leq 0,05$
<b>**</b>	$0,001 < p \leq 0,01$
<b>***</b>	$0,0001 < p \leq 0,001$
<b>****</b>	$p \leq 0,0001$

## Bonferroniho korekce

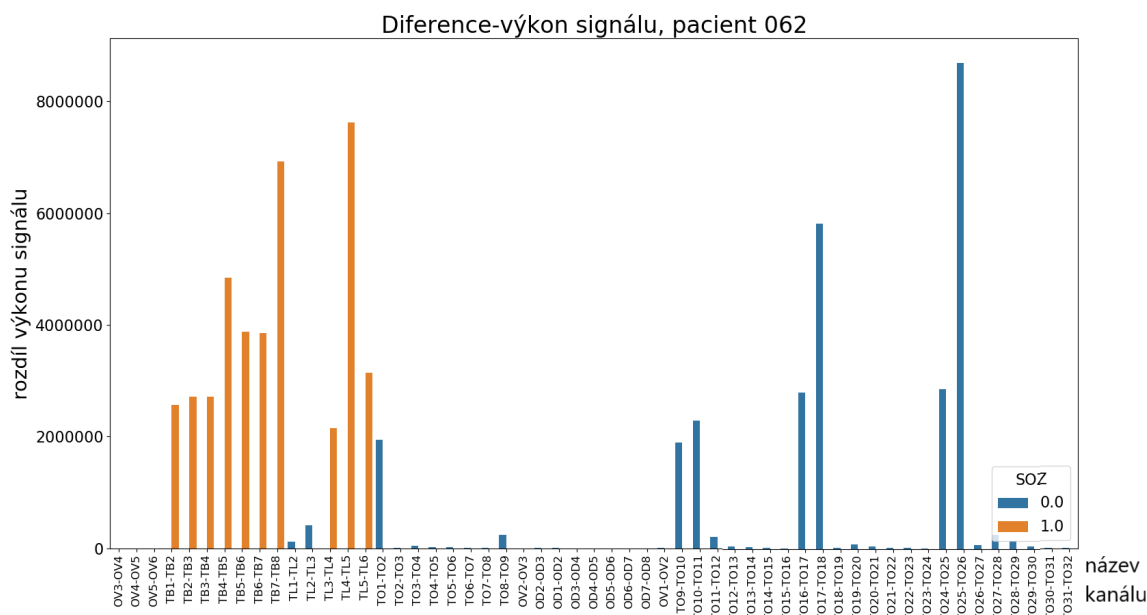
Násobné testování hypotéz zvyšuje pravděpodobnost získání falešně pozitivních výsledků. Z tohoto důvodu se provádí korekční procedury, které do testového kritéria zahrnují počet provedených testů. Knihovna STATANNOT využívá při výpočtu p-hodnoty Bonferroniho korekci, která upraví hladinu významnosti  $\alpha$ .

$$\alpha^* = \frac{\alpha}{m}$$

kde  $\alpha^*$  je upravená hladina významnosti a  $m$  je počet provedených testů [45].

## 5.2 Diference detekovaných hodnot

Dalším testem pro posouzení odlišností mezi hodnotami před a po stimulaci byl výpočet difference. Hodnoty od sebe byly odečteny a byl vypočítán průměr pro každý kanál. Výsledek byl zobrazen ve sloupcovém grafu, kde byly zvýrazněny SOZ kanály (viz obr. 5.2, SOZ oranžově). Předpokládá se, že rozdíl hodnot v SOZ kanálech bude odlišný od rozdílu v NONSOZ kanálech. Tím je myšlen například velký rozdíl ve výkonu signálu pro SOZ kanály a mnohem menší rozdíl pro NONSOZ kanály. Tento výsledek je k vidění na obrázku 5.2; všechny SOZ kanály mají velký rozdíl mezi výkonem před a po stimulaci a u většiny NONSOZ kanálů je rozdíl nižší. Významnost rozdílů byla testována pomocí ROC křivek (viz kapitola 5.3) a precision-recall křivek (viz kapitola 5.4).



Obr. 5.2: Sloupkový graf zobrazující průměrný rozdíl korelace před a po stimulaci v jednotlivých kanálech u pacienta 62

## 5.3 Operační křivky

Hodnocení významnosti rozdílu hodnot před a po stimulaci bylo provedeno pomocí operačních křivek (ROC – Receiver Operating Characteristic). Křivka je konstruována z pravdivě pozitivních (TP – True Positive), falešně pozitivních (FP – False Positive), pravdivě negativních (TN – True Negative) a falešně negativních (FN – False Negative) detekcí. U analyzovaných dat byly jako TP označeny kanály, které lékaři diagnostikovali za patologické (SOZ kanály), a rozdíl měřeného parametru před a po stimulaci byl signifikantní – jedná se tedy o případ správné detekce. FP označuje kanály, ve kterých nebyla diagnostikována patologie a rozdíly nebyly významné. Kanály bez signifikantního rozdílu hodnot před a po stimulaci, které byly lékaři pojmenovány jako NONSOZ patří do třídy TN. Kanály klasifikované FN patří k SOZ kanálům, ale test je zařadil mezi zdravé (NONSOZ) kanály. K vytvoření křivky je zapotřebí z těchto hodnot spočítat senzitivitu (TPR – True Positive Rate, viz rovnice 5.2), jež vyjadřuje pravděpodobnost odhalení pozitivního výsledku, a specificitu (FPR – False Positive Rate, viz rovnice 5.3) ukazující schopnost nalézt všechny negativní výsledky.



$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad (5.2)$$

$$FPR = \frac{TN}{TN + FP} \quad (5.3)$$

Ideální ROC křivka kopíruje kladnou vodorovnou osu grafu až k maximální hodnotě, a poté směřuje vodorovně do pravého horního rohu. V takovém případě nedochází k žádné falešné detekci. Měřítkem pro hodnocení úspěšnosti testu je výpočet plochy pod ROC křivkou (AUC – Area Under the Curve). Výpočet AUC byl proveden pomocí lichoběžníkové metody. Metoda je založena na rozdělení plochy na stejně velké integrály a následně je provedena aproximace lineární funkcí. Součet ploch lichoběžníků dává výslednou hodnotu AUC. AUC je bezrozměrná veličina v rozmezí 0–1 a úspěšnost detekce můžeme slovně hodnotit pomocí tabulky 5.3.

Tab. 5.3: Hodnocení úspěšnosti detekce podle AUC [47]

AUC	Hodnocení
1,0–0,9	výborný
0,9–0,8	velmi dobrý
0,8–0,7	dobrý
0,7–0,6	dostatečný
0,6–0,5	nedostatečný

Realizace ROC křivky byla provedena pomocí knihovny Scikit–learn pro strojové učení [46]. Pro výpočet hodnot TPR a FPR posloužily výsledky z výpočtu diferencí.

## 5.4 Precision-recall křivka

Precision-recall křivka (PR křivka) je alternativou ROC křivky pro případy nerovnoměrného počtu dat v porovnávaných skupinách. PR křivka nepodléhá zkreslení vlivem počtu dat ve skupinách, jelikož zcela vynechává TN kategorii, která v případě velkého počtu dat v negativní skupině značně zkresluje výsledky FPR. PR křivka je charakteristická tím, že se zaměřuje převážně na pozitivní kategorii (TP a FP). Je realizována výpočtem senzitivity (viz rovnice 5.2) a pozitivní prediktivní hodnoty (PPV, viz rovnice 5.4).

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \quad (5.4)$$

Příkladná PR křivka dosahuje horního pravého rohu grafu, jenž značí správnou klasifikaci všech pozitivních hodnot. Křivka může být podobně jako ROC hodnocena výpočtem plochy pod křivkou. V případě PR křivky se hodnota nazývá AP skóre (average precision score) [48].

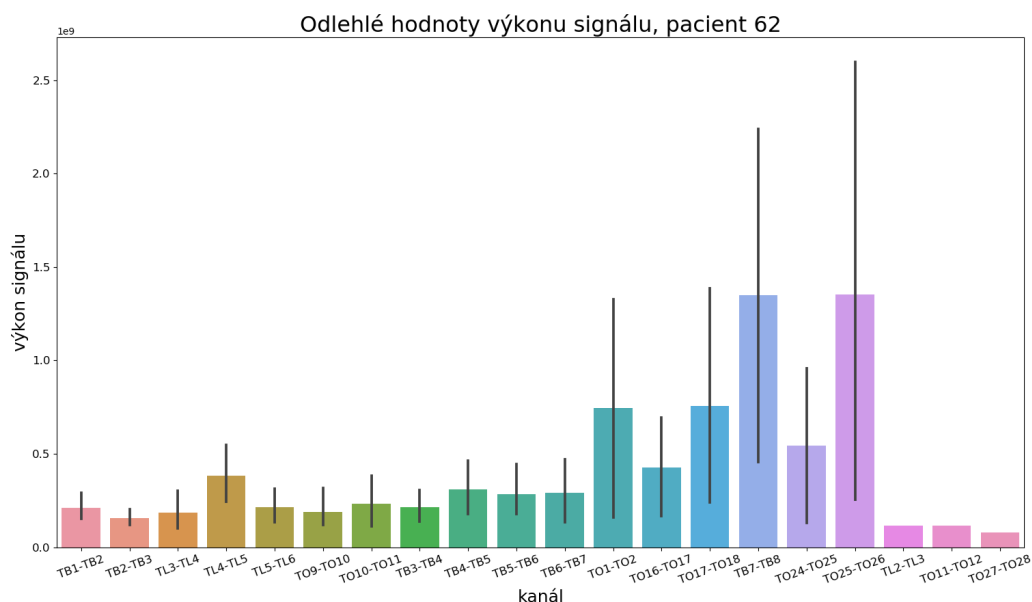
## 6 Výsledky statistické analýzy

V analýze byla testována schopnost lokalizace SOZ díky změnám čtyř epileptických biomarkerů po elektrické stimulaci.

### Výkon signálu ve frekvenčních pásmech

Výkon signálu byl počítán pro všechny 4 pacienty. Úspěšná lokalizace SOZ byla testována jak ve frekvenčních pásmech, tak i pro všechna pásma dohromady.

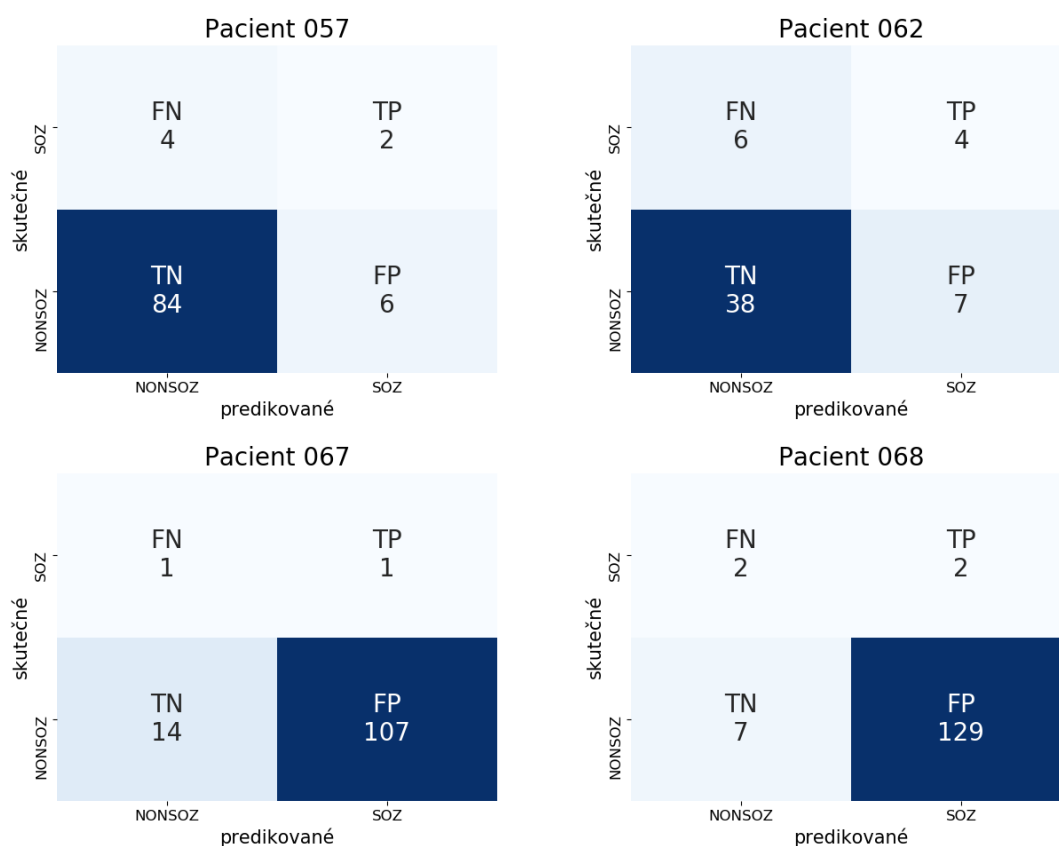
V některých případech nabývá výkon velmi vysokých hodnot (viz obr. 6.1; výpočet odlehlých hodnot byl proveden pomocí z-skóre), všechny hodnoty však byly ponechány, poněvadž vysoké hodnoty se nachází i v SOZ kanálech a jejich odstraněním by mohlo dojít k odstranění významných informací.



Obr. 6.1: Sloupcový graf odlehlých hodnot výkonu signálu u pacienta 62

Výsledky testování pomocí p-hodnoty byly zobrazeny v krabicových grafech a pro lepší přehlednost byly vytvořeny matice záměn (viz obr. 6.2). Matice záměn ukazuje, jakých výsledků dosáhlo testování pomocí p-hodnoty. Vysoké specifity dosahuje detekce u pacientů 57 (specifita = 93 %) a 62 (specifita = 84 %), senzitivita testu je naopak nízká (senzitivita u pac. 57 = 33 %, senzitivita u pac. 62 = 40 %). U pacientů 67 a 68 test dosahuje 50% senzitivity, avšak specifita je velmi nízká, a to

kvůli vysokému počtu falešně pozitivních výsledků (specificita u pac. 67 = 11 %, specificita u pac. 68 = 5 %).

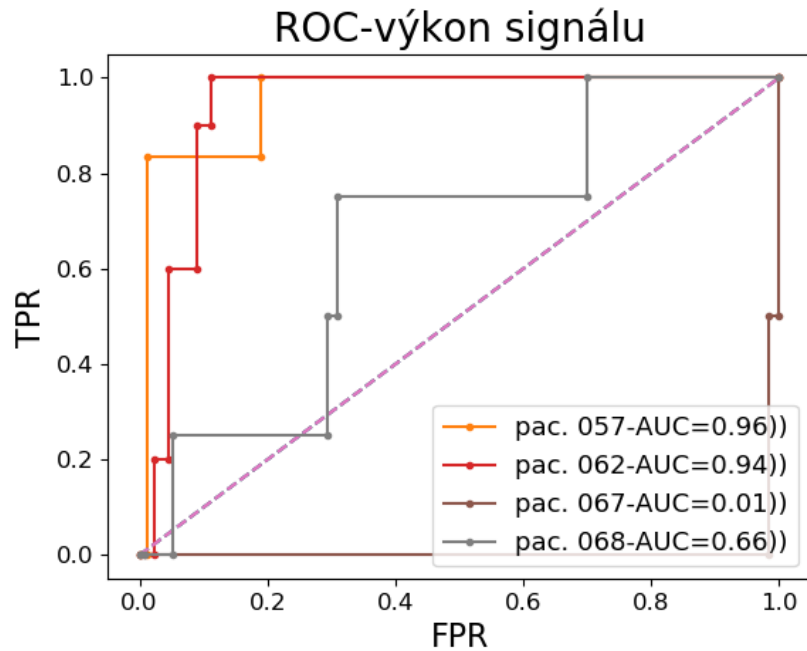


Obr. 6.2: Matice záměn pro testování změn ve výkonu signálu pomocí p-hodnoty

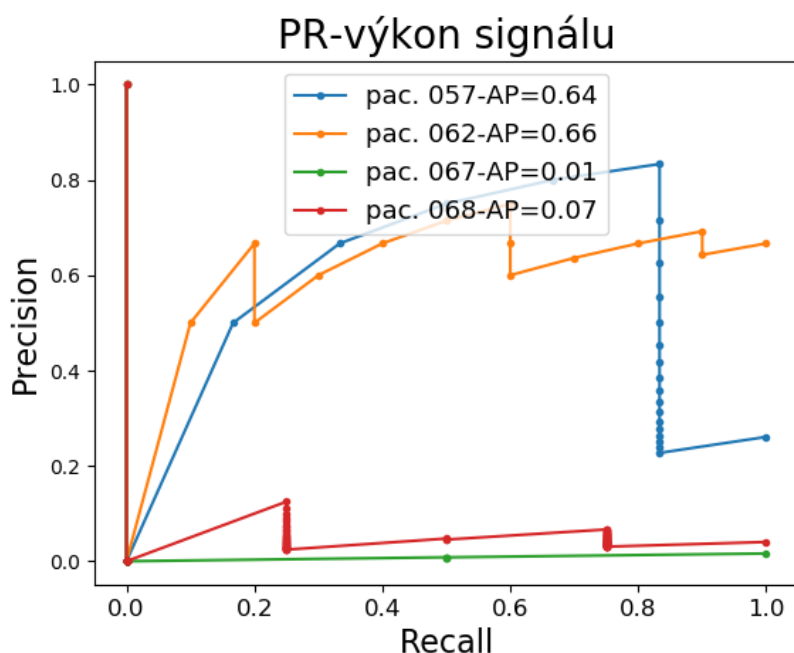
Křivky ROC (viz obr. 6.3) výkonu signálu ve frekvenčních pásmech vychází výborně pro pacienty 57 ( $AUC = 0,96$ ) a 62 ( $AUC = 0,94$ ), jak je patrné i z jejich tvaru. Úspěšnou detekci v těchto případech potvrzují i výsledky PR křivky (viz obr. 6.4). U pacienta 67 dosahuje  $AUC$  hodnoty 0,01, což odpovídá i ploše pod PR křivkou. Takový výsledek naznačuje, že došlo k opačné detekci; pozitivní hodnoty byly označeny jako negativní a naopak. Křivky ROC a PR pro subjekt 68 mají podobný průběh. Opačná detekce je způsobena hodnotami rozdílu výkonu signálu, který u pacientů 67 a 68 dosahuje v SOZ kanálech nižších hodnot než v NONSOZ kanálech, a proto byly kanály SOZ označeny jako negativní.

Analýza byla provedena také pro výkon v jednotlivých pásmech (viz příloha A). U pacientů s výbornou detekcí (57 a 62) dosahuje  $AUC$  nejvyšší hodnoty pro změnu výkonu signálu na frekvencích 60–250 Hz (viz obr. A.1). Tomu odpovídají i hodnoty AP skóre – u pacienta 62 na frekvenčním pásmu 80–250 Hz dokonce

100% úspěšnost detekce (viz obr. A.4). Hodnocení detekce ROC i PR křivkami ve frekvenčních pásmech u pacienta 67 potvrzuje předpoklad o opačné detekci. Stejně v případě subjektu 68 na frekvencích  $< 250$  Hz. Na frekvencích  $250 < \text{Hz}$  se  $\text{AUC} = 0,73$  a  $\text{AP} = 0,33$  čili detekce spíše nebyla úspěšná.



Obr. 6.3: ROC křivky pro změny výkonu signálu ve frekvenčních pásmech



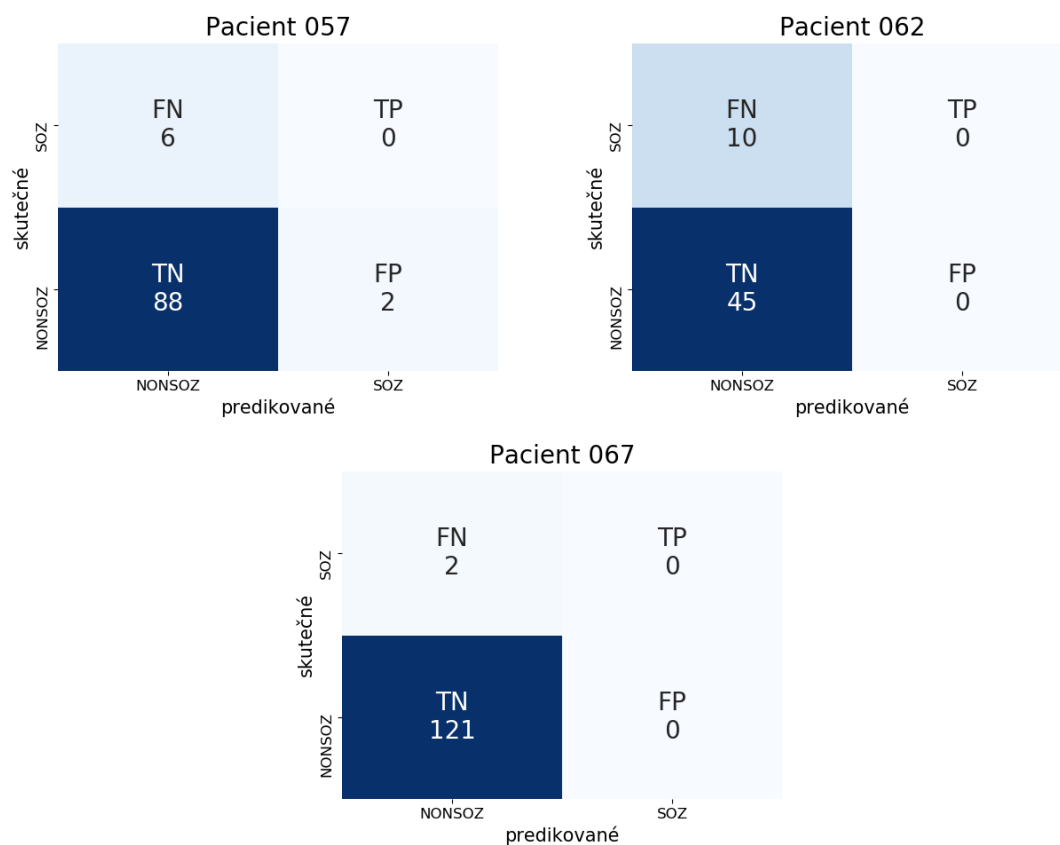
Obr. 6.4: Precision-recall křivka pro změny výkonu signálu ve frekvenčních pásmech

## Vysokofrekvenční oscilace

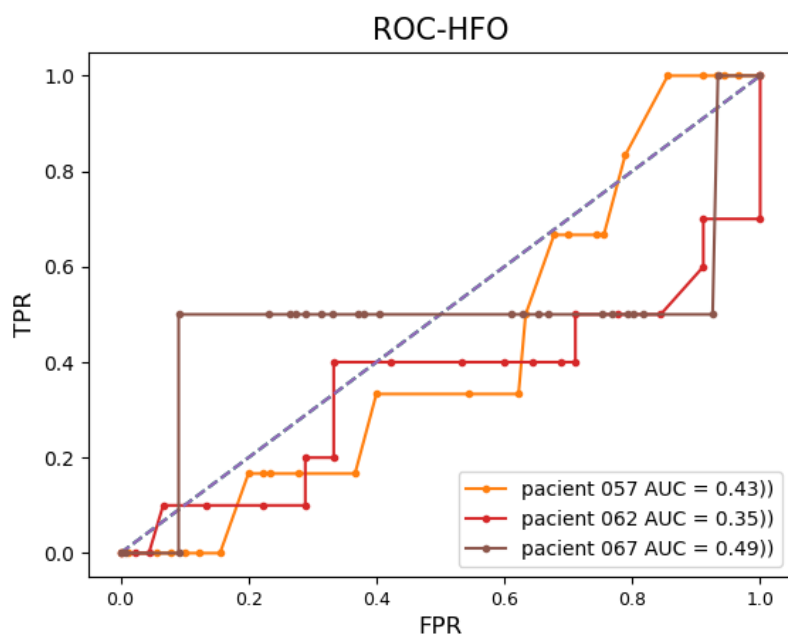
Analýza vysokofrekvenčních oscilací byla provedena u pacientů 57, 62 a 67. U pacienta 68 nebyl detekován dostatečný počet HFO, a proto nebylo možné provést testování.

U žádného z pacientů nedošlo pomocí p-hodnoty ke správné detekci SOZ (viz obr. 6.5). U všech SOZ kanálů výsledky p-hodnoty naznačují, že mezi počtem HFO před a po stimulaci není statisticky významný rozdíl. U pacienta 57 došlo k falešně pozitivní detekci ve dvou kanálech.

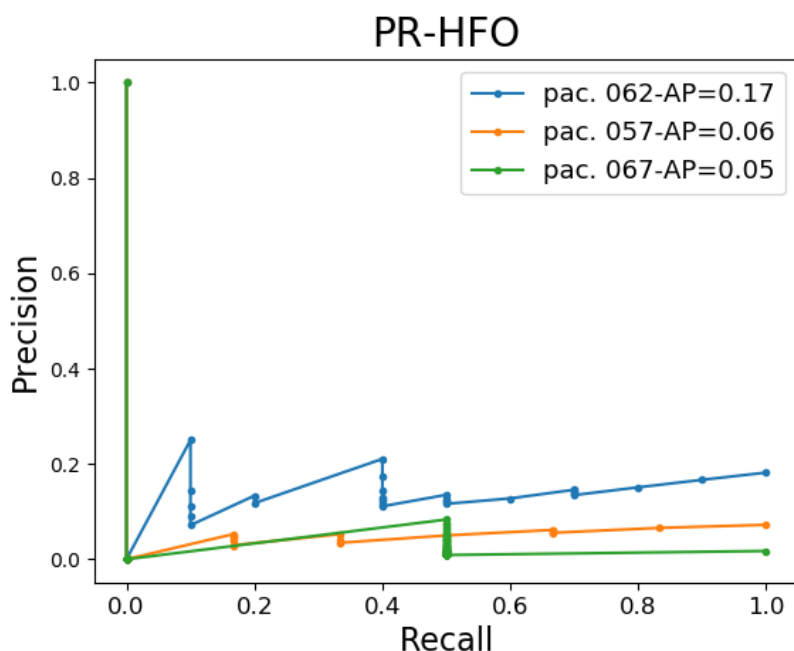
Výsledky AUC všech pacientů jsou pod hodnotou 0,5 (viz obr. 6.6) a výsledky AP (viz obr. 6.7) nabývají také velmi nízkých hodnot. Z těchto výsledků lze vyhodnotit, že s velkou pravděpodobností došlo k záměně pozitivních a negativních hodnot. Jako pozitivní byly označeny kanály NONSOZ a jako negativní kanály SOZ. To může být způsobeno vyšším rozdílem v počtu HFO před a po stimulaci v NONSOZ kanálech než v SOZ kanálech.



Obr. 6.5: Matice záměn pro testování změn počtu HFO pomocí p-hodnoty



Obr. 6.6: ROC křivky pro rozdíl v počtu HFO



Obr. 6.7: Precision-recall křivky pro rozdíl v počtu HFO

## Funkční konektivita

Změny funkční konektivity jsou testovány pomocí výpočtu relativní entropie a lineární korelace. Analýza proběhla u všech 4 pacientů.

## Relativní entropie (REN)

Výsledky z testování pomocí p-hodnoty shrnuje obrázek 6.8. Hodnota specifity 97 % byla získána u pacienta 57, naopak senzitivita je v tomto případě pouze 16 %. Test se u pacienta 62 projevuje dobrou specificitou (71 %) a senzitivitou 30 %. Sto-procentní senzitivity dosáhl test u pacienta 67, na úkor velmi nízké specifity (4 %). Nejlepší výsledky z hlediska poměru senzitivity a specifity vykazuje test u subjektu 67, tzn. byly detekovány 2 SOZ kanály ze 4 (senzitivita = 50 %) a specificita nabývá hodnoty 71 %.

V hodnocení pomocí ROC křivek dosahuje dobré úspěšnosti detekce u pacienta 57, avšak nízká hodnota  $AP = 0.2$  (viz obr. 6.10) výsledek AUC zpochybňuje a detekce SOZ je spíše neúspěšná. U pacientů 67 ( $AUC = 0,21$ ) a 68 ( $AUC = 0,23$ ), jejichž AP skóre se blíží k nule, se jedná o záměnu pozitivní a negativní skupiny (stejný problém zmíněný v předchozích kapitolách). Naopak lokalizace u pacienta 62 dosahuje výborné úspěšnosti ( $AUC = 0,95$ ) a dostatečného AP skóre 0,82.



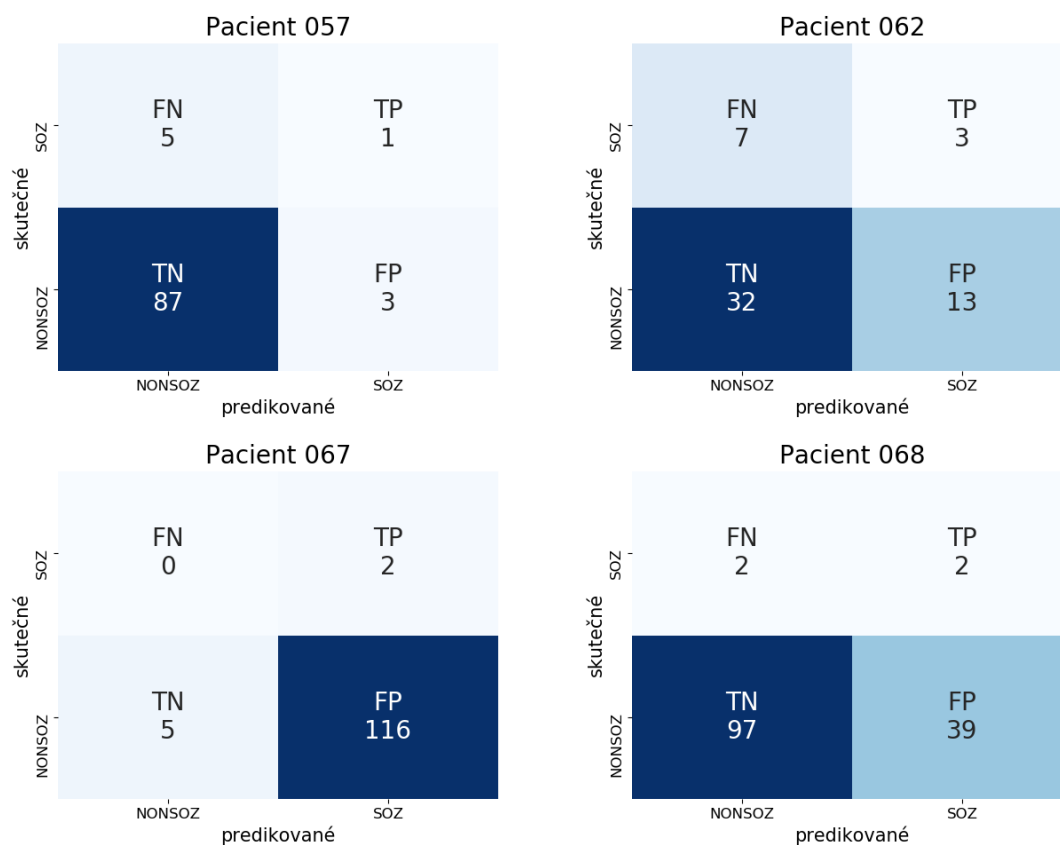
Relativní entropie byla počítaná na frekvencích 60–80 Hz, 80–250 Hz a  $250 < \text{Hz}$ . Výsledky testování na jednotlivých frekvencích jsou k vidění v příloze A. Z výsledků ROC křivek nabývá velmi dobré úspěšnosti detekce u pacienta 57 na frekvencích se spodní hranicí 250 Hz (viz obr. A.2). Na nižších frekvencích je úspěšnost nízká nebo nedostatečná. Dobrá úspěšnost detekce byla u pacienta 62, od frekvence 80 Hz dokonce výborná. Na všech frekvencích pacientů 67 a 68 byla úspěšnost nedostatečná. Úspěšnost detekce hodnocená PR křivkami dosahuje požadovaných výsledků pouze u pacienta 62 s nejvyšší hodnotou  $AP = 0.80$  na frekvencích 80–250 Hz (viz obr. A.5). Detekce u pacienta 57 nebyla úspěšná ( $AP$  v rozmezí 0,18–0,27) anebo došlo opět k záměně kategorií. Chybnou kategorizaci naznačují také výsledky pacientů 67 a 68 ( $AP < 0,1$ ).

## Lineární korelace

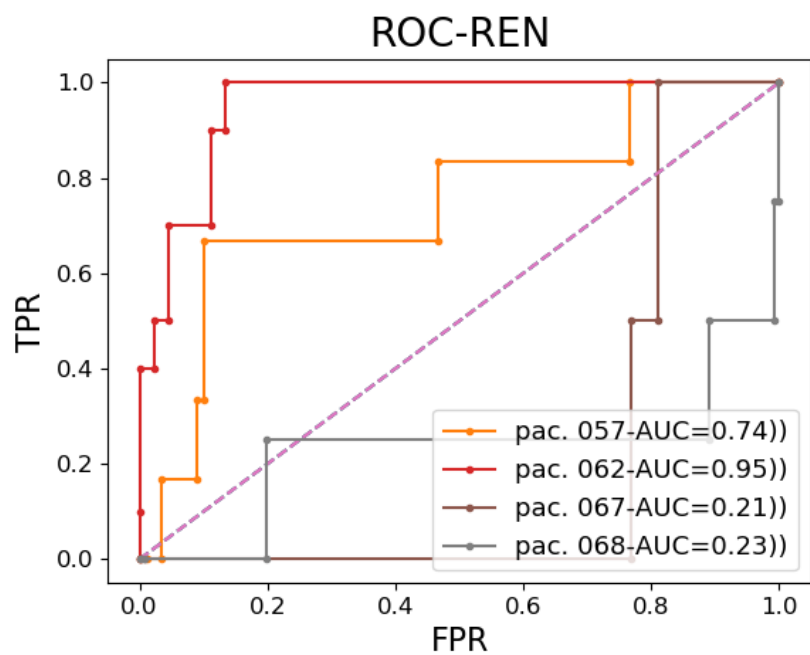
Obrázek 6.11 zobrazuje data z testování pomocí p-hodnoty. Rozdíly v lineární korelaci lokalizovaly u pacienta 57 celkem  $\frac{1}{3}$  SOZ kanálů správně (senzitivita = 33 %) a specificita dosahuje hodnoty 90 %. U subjektu 62 byla dobrá senzitivita s hodnotou 60 %, specificita dosáhla horšího výsledku 37 %. V případě pacienta 67 byly všechny kanály označeny jako SOZ (100% senzitivita a 0% specificita). Dobrá detekce SOZ nastala u pacienta 68 (senzitivita = 75 %, specificita = 55 %).

Přesné výsledky AUC jsou zobrazeny na obrázku 6.12 a  $AP$  skóre na obrázku 6.13. Nejlepší hodnoty AUC dosáhla detekce u pacienta 68 a to s hodnocením „velmi dobrá“. Výsledek  $AP$  skóre tohoto pacienta však nabývá hodnoty pouze 0,44, což znamená, že výsledek AUC je značně ovlivněn TN kategorií. Rozdíly lineární korelace u pacientů 57 a 62 jsou v SOZ kanálech pravděpodobně nižší, než v ostatních kanálech a tak mohlo dojít k chybnému označení negativních a pozitivních hodnot, a proto je úspěšnost detekce nízká.

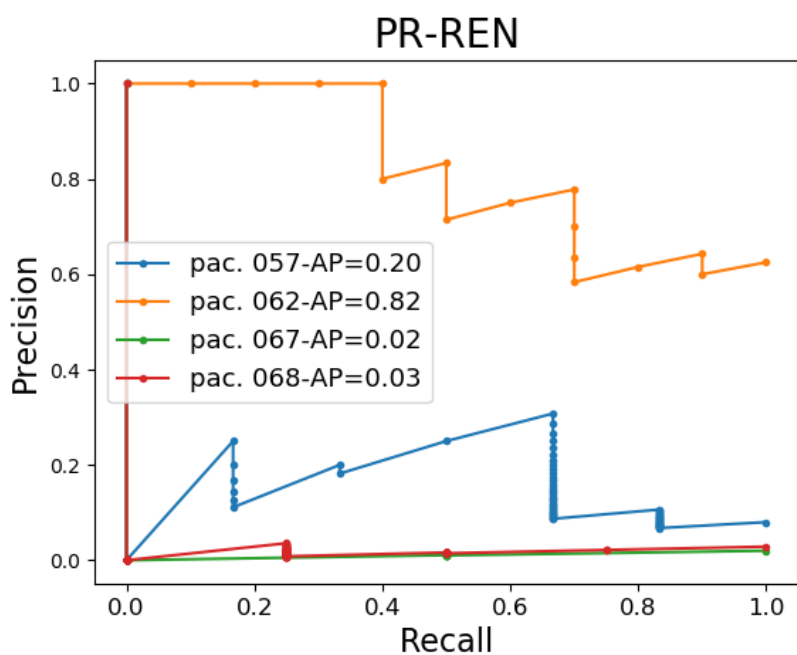
AUC u subjektů 57 a 62 vykazuje nízkou nebo nedostatečnou úspěšnost na všech frekvencích (viz příloha A.3). Z  $AP$  skóre PR křivek lze usoudit, že detekce je skutečně nedostatečná (viz obr. A.6), avšak mohlo dojít i k označení SOZ kategorie za negativní, a to kvůli nižším hodnotám v rozdílu lineární korelace než u NONSOZ kanálů. Velmi nízké  $AP$  skóre subjektu 67 ( $AP < 0,1$ ) naznačuje podobný problém, nicméně výsledky ROC značí spíše neúspěšnou detekci (viz obr. A.3). Úspěšnost detekce u pacienta 68 vychází na všech frekvencích v hodnocení ROC křivkami velmi dobře ( $AUC < 0,8$ ). PR křivka pásma 60–80 Hz svědčí o opaku – neúspěšná detekce.



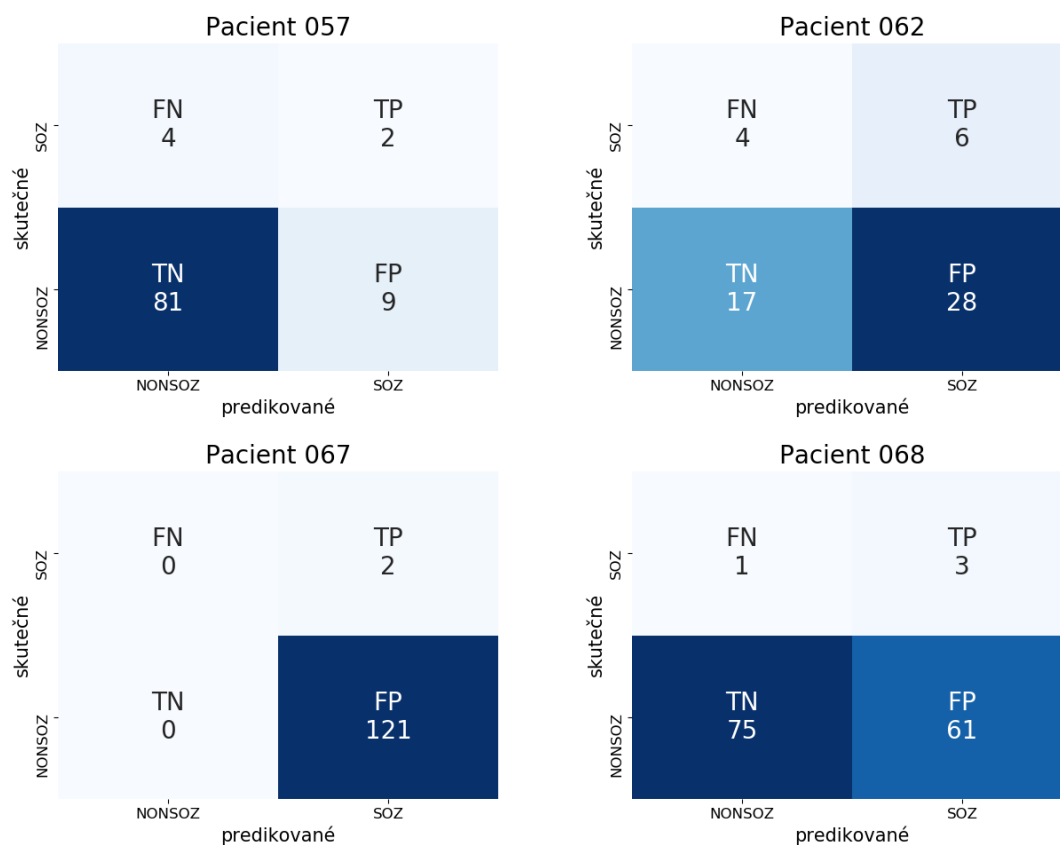
Obr. 6.8: Matice záměn pro testování změny REN pomocí p-hodnoty



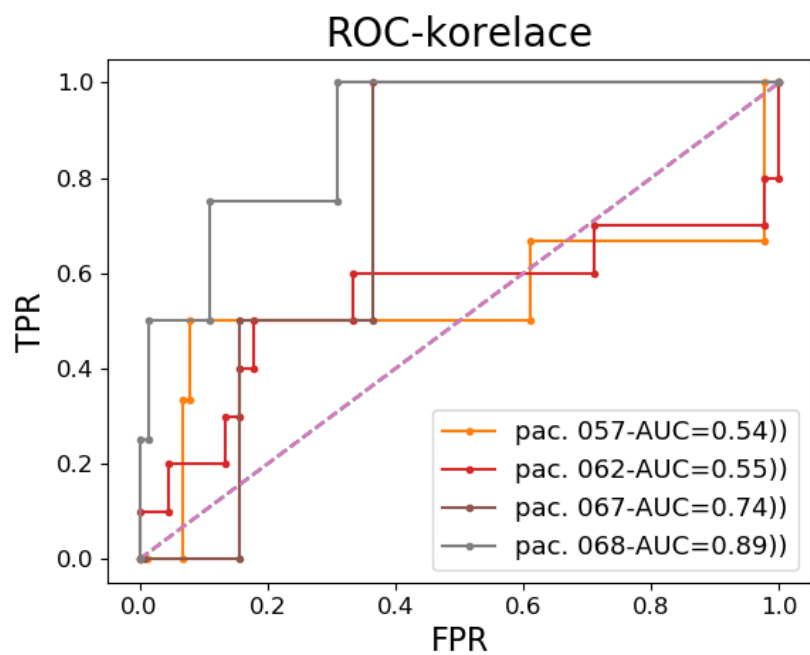
Obr. 6.9: ROC křivky testování změny relativní entropie



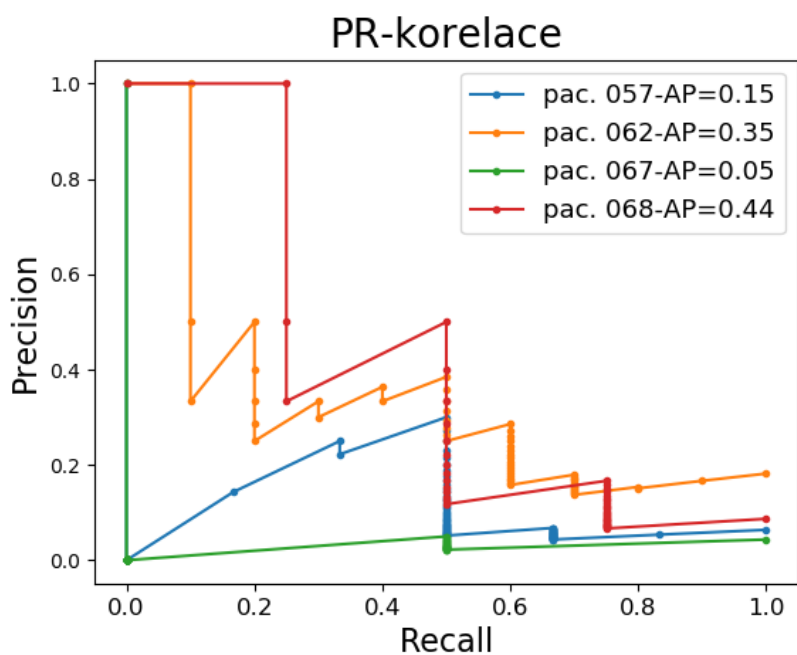
Obr. 6.10: Precision-recall křivky testování změny relativní entropie



Obr. 6.11: Matice záměn pro testování změn maximální lineární korelace pomocí p-hodnoty



Obr. 6.12: ROC křivky pro testování změny lineární korelace



Obr. 6.13: Precision-recall křivky testování změny lineární korelace

## **Interiktální spiky**

Analýza spiků ve zvoleném okně nebyla možná z důvodu příliš krátkého okna, ve kterém se vyskytovalo minimum spiků. Rozšířením analyzovaného okna na 30 sekund se však výsledek nezměnil. Problémem jsou příliš malé rozstupy mezi stimulacemi, které výskyt tohoto markeru překryjí.

## 7 Diskuze

Analýza zvolených markerů prokázala vliv elektrické stimulace na iEEG epileptických pacientů a mohla by se tak v budoucnu uplatnit při lokalizaci epileptického ložiska. Rozdíly reakcí epileptické a zdravé tkáně se projevíly signifikantními rozdíly.

Celkové výsledky ROC a PR křivek jsou u některých pacientů ovlivněny chybným označením pozitivní a negativní skupiny, což snižuje úspěšnost detekce. ROC a PR křivky některých pacientů nabývají velmi nízkých hodnot, i přesto, že hodnoty ostatních pacientů dosahují dobrých výsledků. Například u subjektu 67 při testování výkonu signálu křivka dosahuje přesně opačného výsledku: SOZ kanály jsou označeny jako zdravé a NONSOZ jako patologické. Podobný výsledek u stejného pacienta zaznamenalo i testování pomocí p-hodnoty, kde bylo 88 % NONSOZ kanálů detekováno jako SOZ. Takové chování může být způsobeno anatomickou pozicí SOZ anebo typem patologie. SOZ kanály tedy nabývají výrazně odlišných hodnot než NONSOZ kanály, nicméně zvolené testy je nedokázaly správně zařadit. Výsledky statistických testů mohou být také zkresleny nevyváženým počtem SOZ a NONSOZ kanálů; zejména ROC křivky.

Z důvodu zkreslení opačnou detekcí je obtížné hodnotit marker, který dosáhl nejlepších výsledků. Velmi úspěšnou detekci SOZ však prokázal výpočet výkonu ve frekvenčních pásmech. Detekce u dvou pacientů dosáhla velmi dobrých výsledků a u zbylých dvou byly kategorie prohozeny, takže SOZ kanály byly úspěšně detekovány, ale došlo ke špatné interpretaci. Senzitivita dosahující 41 % a specifita 57 % nejsou celkově nejlepším výsledkem v testování pomocí p-hodnoty (nejlepšího výsledku nabývá korelace viz tab. 7.1), avšak v porovnání s ROC a PR křivkami zaznamenává výkon signálu nejlepší výsledky. Při výpočtu markerů na frekvenčních pásmech se jako nejlepší pro detekci jeví vyšší frekvence, jelikož se v nich vyskytuje více patologických jevů. Nejhorší výsledek v hodnocení pomocí p-hodnoty měla detekce HFO, kde nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v počtu HFO před a po stimulaci. Výsledky ROC a PR křivek pro HFO naznačují záměnu pozitivní a negativní kategorie. Hodnota AP skóre je nižší než 0,2 a žádný z pacientů nedosahuje AUC vyšší než 0,5. Lze usoudit, že rozdíl v počtu HFO v SOZ kanálech je signifikantní.

### Limitace práce

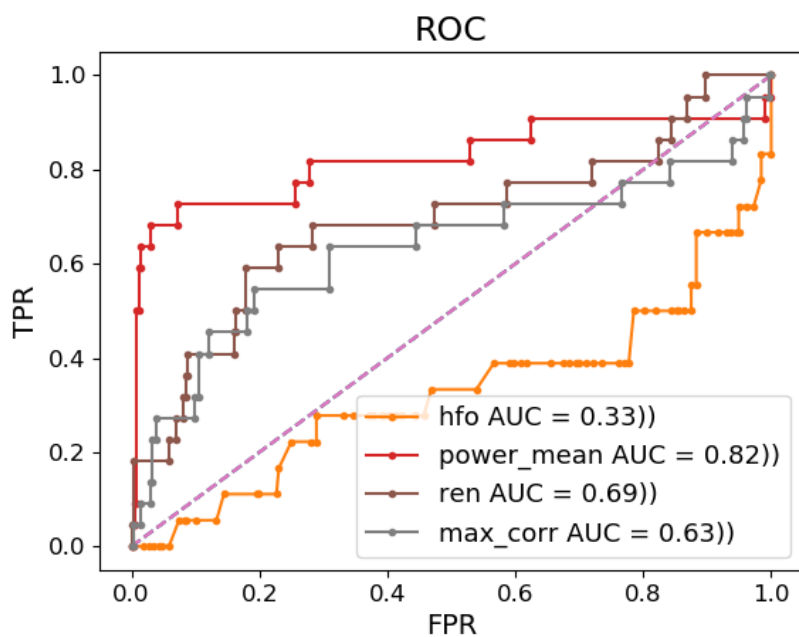
V práci bylo analyzováno okno o délce trvání 1 sekunda, které se však ukázalo být příliš krátkým pro analýzu (nemožnost analyzovat interiktální spiky). Rozšířením analyzovaného úseku by bylo možné studovat časový průběh markerů.

Elektrická stimulace jednotlivých pacientů probíhala v různých místech mozku

za použití odlišné frekvence a amplitudy v závislosti na typu patologie. Tyto rozdíly nejsou v práci uvažovány a mohly způsobit rozdílné reakce na stimulaci. Tímto směrem je možné provádět další analýzy.

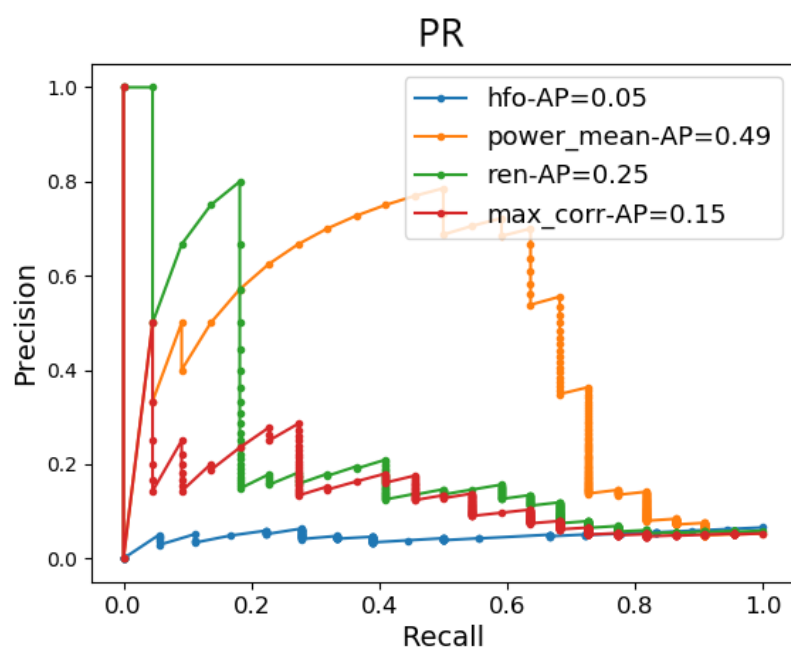
Tab. 7.1: Tabulka statistických údajů pro testování pomocí p-hodnoty

marker	senzitivita	specifita
výkon signálu	41	57
HFO	0	99
relativní entropie	36	56
lineární korelace	59	44



Obr. 7.1: ROC křivky jednotlivých markerů





Obr. 7.2: Precision-recall křivky jednotlivých markerů

# Závěr

Tato bakalářská práce se zabývá elektrickou stimulací mozkové tkáně, a to především tkáně vyznačující se generováním epileptických záchvatů a jejími projevy v závislosti na elektrické stimulaci. Elektrická stimulace je důležitou diagnostickou metodou při předoperační lokalizaci epileptického ložiska. Přesná lokalizace zajišťuje dobré pooperační výsledky, zejména vyšší pravděpodobnost dosažení bezzáchvatového stavu.

První část práce shrnuje obecné informace o epilepsii, diagnostice epilepsií, seznamuje s metodami elektrické stimulace v diagnostice i terapii a rozebírá reakci tkáně na stimulaci. V této části jsou popsány markery navržené pro posouzení reakce epileptických ložisek na elektrickou stimulaci. Jsou jimi interiktální spiky, jejichž vztah s lokací SOZ není dosud objasněn, avšak jsou vysoce korelované s výskytem epilepsie. HFO<sup>1</sup>, které jsou lokalizovány převážně v SOZ oblastech. Funkční konektivita, která se projevuje snížením propojení mezi SOZ a okolními oblastmi mozku. A nakonec změna výkonu signálu ve frekvenčních pásmech.

Druhá část práce popisuje přípravu dat pro zpracování a software vytvořený pro automatickou detekci markerů. Jsou popsány algoritmy využívané pro výpočet výkonu signálu ve frekvenčních pásmech, detekci spiků a HFO, a algoritmy pro výpočet relativní entropie a lineární korelace, které charakterizují funkční konektivitu.

Poslední část se zaměřuje na vyhodnocení výsledků detekce. Jsou analyzovány rozdíly v počtu spiků a vysokofrekvenčních oscilací detekovaných před a po stimulaci a rozdíly ve výkonu signálu, relativní entropii a lineární korelaci. K analýze byl použit Mann–Whitneyův U test a výpočet plochy pod ROC a precision-recall křivkou; výsledky těchto statistických testů jsou popsány v kapitole 6 a rozebrány v diskuzi.

Práce splňuje zadání v plném rozsahu. Statistické testy prokázaly, že elektrická stimulace má vliv na iEEG epileptických pacientů. Na danou problematiku by bylo možné navázat analýzou stimulací s uvážením místa stimulace, frekvence a amplitudy stimulačních pulzů.

---

<sup>1</sup>High Frequency Oscillations (vysokofrekvenční oscilace).

# Literatura

- [1] VOJTĚCH, Zdeněk. *EEG v epileptologii dospělých*. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0690-3.
- [2] BRÁZDIL, Milan, Jan HADAČ a Petr MARUSIČ. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2., dopl. a aktualiz. vyd. V Praze: Triton, 2011. ISBN 978-80-7387-495-7.
- [3] SCHEFFER, Ingrid E., Samuel BERKOVIC, Giuseppe CAPOVILLA, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. John Wiley & Sons, 2017/04/01, **58**(4), 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [4] MACÍČKOVÁ, Magda. *Analýza vysokofrekvenčních oscilací a konektivity v elektrofyzilogii mozku* [online]. Brno, 2017 [cit. 2019-10-20]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/102324>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Vedoucí práce Doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.
- [5] CIMBÁLNÍK, Jan. *Detekce vysokofrekvenční EEG aktivity u epileptických pacientů* [online]. Brno, 2017 [cit. 2019-10-20]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/96156>. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Vedoucí práce Ing. Pavel Jurák, CSc.
- [6] SALMENPERA, T M a J S DUNCAN. Imaging in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005/09/01, **76**(suppl 3), iii2. DOI: 10.1136/jnnp.2005.075135. Dostupné také z: [http://jnnp.bmj.com/content/76/suppl\\_3/iii2](http://jnnp.bmj.com/content/76/suppl_3/iii2)
- [7] LA FOUGÈRE, C., A. ROMINGER, S. FÖRSTER, J. GEISLER a P. BARTENSTEIN. PET and SPECT in epilepsy: A critical review: A critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009, **15**(1), 50-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.025>. ISSN 1525-5050. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505009000791>
- [8] VOORHIES, Jason M a Aaron COHEN-GADOL. Techniques for placement of grid and strip electrodes for intracranial epilepsy surgery monitoring: Pearls and pitfalls: Pearls and pitfalls. *Surgical neurology international*. Medknow Publications & Media Pvt, 2013/07/26, **4**, 98-98. DOI: 10.4103/2152-7806.115707. ISSN 2229-5097. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956941>

- [9] SHAH, Aashit K a Sandeep MITTAL. Invasive electroencephalography monitoring: Indications and presurgical planning: Indications and presurgical planning. *Annals of Indian Academy of Neurology*. Medknow Publications & Media Pvt, 2014/03/, **17**(Suppl 1), S89-S94. DOI: 10.4103/0972-2327.128668. ISSN 0972-2327. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24791095>
- [10] ROLSTON, John D, Sharanya Arcot DESAI, Nealen G LAXPATI a Robert E GROSS. Electrical stimulation for epilepsy: experimental approaches: experimental approaches. *Neurosurgery clinics of North America*. 2011/10/, **22**(4), 425-v. DOI: 10.1016/j.nec.2011.07.010. ISSN 1558-1349. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21939841>
- [11] JACOBS, Julia, Tilin GOLLA, Malenka MADER, Björn SCHELTER, Matthias DÜMPELMANN, Rudolf KORINTHENBERG a Andreas SCHULZE-BONHAGE. Electrical stimulation for cortical mapping reduces the density of high frequency oscillations. *Epilepsy Research*. 2014, **108**(10), 1758-1769. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplespyres.2014.09.022>. ISSN 0920-1211. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121114002551>
- [12] VALENSTEIN, Elliot S. *Brain control; a critical examination of brain stimulation and psychosurgery*. New York: Wiley, 1974. ISBN 0471897841.
- [13] ZAGO, Stefano, Roberta FERRUCCI, Felipe FREGNI a Alberto PRIORI. Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the Electrical Stimulation of the Exposed Human Cerebral Cortex: Pioneers in the Electrical Stimulation of the Exposed Human Cerebral Cortex. *The Neuroscientist*. SAGE Publications Inc STM, 2007/11/16, **14**(5), 521-528. DOI: 10.1177/1073858407311101. ISSN 1073-8584. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1177/1073858407311101>
- [14] DAVID, Olivier, Julien BASTIN, Stéphan CHABARDÈS, Lorella MINOTTI a Philippe KAHANE. Studying network mechanisms using intracranial stimulation in epileptic patients. *Frontiers in systems neuroscience*. Frontiers Research Foundation, 2010/10/20, **4**, 148-148. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00148. ISSN 1662-5137. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060722>
- [15] RITACCIO, Anthony L, Peter BRUNNER a Gerwin SCHALK. Electrical Stimulation Mapping of the Brain: Basic Principles and Emerging Alternatives: Basic Principles and Emerging Alternatives. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Soci-*

- ety. 2018/03/, **35**(2), 86-97. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000440. ISSN 1537-1603. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499015>
- [16] MAYO CLINIC STAFF. How awake brain surgery saves lives. *Mayo Clinic* [online]. Mayo Foundation for Medical Education and Research [cit. 2019-12-19]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/awake-brain-surgery-saves-lives-infographic/ifg-20402188>
- [17] SZELÉNYI, Andrea, Lorenzo BELLO, Hugues DUFFAU, et al. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice: methodological aspects of current practice. *Neurosurgical Focus FOC*. American Association of Neurological Surgeons, 2010, **28**(2), E7. DOI: 10.3171/2009.12.FOCUS09237. Dostupné také z: <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/28/2/article-pE7.xml>
- [18] LEFAUCHEUR, Jean-Pascal. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2008, **119**(10), 2179-2184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.07.007>. ISSN 1388-2457. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245708006354>
- [19] *Quantitative EEG analysis methods and clinical applications*. Editor Shanbao TONG, editor Nitish Vyomesh THAKOR. Boston: Artech House, c2009. Artech House engineering in medicine & biology series. ISBN 978-1-59693-204-3.
- [20] KUBA, Robert. Stimulace nervus vagus a její postavení v současné klinické praxi. *Neurology for practice*. 2013//, **14**(5), 240-243. ISSN 12131814. Dostupné také z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201305-0006.php>
- [21] BRAZDIL, Milan. Neurostimulace v léčbě farmakorezistentní epilepsie. *Neurology for practice*. 2018//, **19**(1), 28-31. ISSN 12131814. Dostupné také z: <http://dx.doi.org/10.36290/neu.2018.074>
- [22] MAYO CLINIC STAFF. Vagus nerve stimulation. *Mayo Clinic* [online]. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2018 [cit. 2019-20-12]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/vagus-nerve-stimulation/about/pac-20384565>
- [23] BALAZ, Marek a Ivan REKTOR. Neuropsychologické a kognitivní vlivy hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Neurology for practice*. 2008//, **9**(5), 305-307. ISSN 12131814. Dostupné také z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200805-0009.php>

- [24] THEODORE, William H a Robert S FISHER. Brain stimulation for epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2004, **3**(2), 111-118. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00664-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00664-1). ISSN 1474-4422. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442203006641>
- [25] BALAZ, Marek. Hluboka mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. *Neurology for practice*. 2013//, **14**(5), 229-231. ISSN 12131814. Dostupné také z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201305-0003.php>
- [26] ENGEL, Jerome, Jr, Asla PITKÄNEN, Jeffrey A LOEB, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*. 2013/08/, **54 Suppl 4**(0 4), 61-69. DOI: 10.1111/epi.12299. ISSN 1528-1167. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23909854>
- [27] WORRELL, Greg a Jean GOTMAN. High-frequency oscillations and other electrophysiological biomarkers of epilepsy: clinical studies: clinical studies. *Biomarkers in medicine*. 2011/10/, **5**(5), 557-566. DOI: 10.2217/bmm.11.74. ISSN 1752-0371. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22003904>
- [28] SPENCER, Susan S., Irina I. GONCHAROVA, Robert B. DUCKROW, Edward J. NOVOTNY a Hitten P. ZAVERI. Interictal spikes on intracranial recording: Behavior, physiology, and implications: Behavior, physiology, and implications. *Epilepsia*. John Wiley & Sons, 2008/11/01, **49**(11), 1881-1892. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01641.x. ISSN 0013-9580. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01641.x>
- [29] GOTMAN, J. a D.J. KOFFLER. Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1989, **72**(1), 7-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90026-6). ISSN 0013-4694. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469489900266>
- [30] STABA, Richard J a Anatol BRAGIN. High-frequency oscillations and other electrophysiological biomarkers of epilepsy: underlying mechanisms: underlying mechanisms. *Biomarkers in medicine*. 2011/10/, **5**(5), 545-556. DOI: 10.2217/bmm.11.72. ISSN 1752-0371. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22003903>
- [31] ENGEL, JEROME, Jr, Anatol BRAGIN a Richard STABA. Nonictal EEG biomarkers for diagnosis and treatment. *Epilepsia open*. John Wiley and Sons,

- 2018/09/17, **3**(Suppl Suppl 2), 120-126. DOI: 10.1002/epi4.12233. ISSN 2470-9239. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564770>
- [32] VAN MIERLO, Pieter, Margarita PAPADOPOULOU, Evelien CARRETTE, Paul BOON, Stefaan VANDENBERGHE, Kristl VONCK a Daniele MARINAZZO. Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization: Seizure prediction and epileptogenic focus localization. *Progress in Neurobiology*. 2014, **121**, 19-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.06.004>. ISSN 0301-0082. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008214000719>
- [33] COBEN, Robert a Iman MOHAMMAD-REZAZADEH. Neural Connectivity in Epilepsy as Measured by Granger Causality. *Frontiers in human neuroscience*. Frontiers Media S.A, 2015/07/14, **9**, 194-194. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00194. ISSN 1662-5161. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26236211>
- [34] LAGARDE, Stanislas, Nicolas ROEHRI, Isabelle LAMBERT, et al. Interictal stereotactic-EEG functional connectivity in refractory focal epilepsies. *Brain: a journal of neurology*. APM, Timone Hospital, Clinical Neurophysiology, Marseille, France, 2018, **141**(10), 2966-2980. DOI: 10.1093/brain/awy214. ISSN 0006-8950. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1093/brain/awy214>
- [35] WARREN, Christopher P, Sanqing HU, Matt STEAD, Benjamin H BRINKMANN, Mark R BOWER a Gregory A WORRELL. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected: the seizure onset zone is functionally disconnected. *Journal of neurophysiology*. American Physiological Society, 2010/12/, **104**(6), 3530-3539. DOI: 10.1152/jn.00368.2010. ISSN 1522-1598. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926610>
- [36] *Anatomical Images* [online]. [cit. 2020-04-026]. Dostupné z: <https://www.injurymap.com/free-human-anatomy-illustrations>
- [37] CIMBALNIK, Jan, Petr KLIMES, Vladimir SLADKY, et al. Multi-feature localization of epileptic foci from interictal, intracranial EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2019, **130**(10), 1945-1953. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.024>. ISSN 1388-2457. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245719311770>

- [38] CIMBÁLNÍK, Jan. PySigView. *PyPI* [online]. 2019/10/8 [cit. 2020-06-05]. Dostupné z: <https://pypi.org/project/pysigview/>
- [39] About BIDS. *Brain Imaging Data Structure* [online]. [cit. 2020-05-20]. Dostupné z: <https://bids.neuroimaging.io/>
- [40] ICRC-BME / epycom. *GitLab* [online]. [cit. 2020-05-20]. Dostupné z: <https://gitlab.com/icrc-bme/epycom>
- [41] KUCEWICZ, Michal T., Jan CIMBALNIK, Joseph Y. MATSUMOTO, et al. High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory. *Brain*. 2014, **137**(8), 2231-2244. DOI: 10.1093/brain/awu149. ISSN 0006-8950. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1093/brain/awu149>
- [42] BARKMEIER, Daniel T., Aashit K. SHAH, Danny FLANAGAN, Marie D. ATKINSON, Rajeev AGARWAL, Darren R. FUERST, Kourosh JAFARI-KHOUSANI a Jeffrey A. LOEB. High inter-reviewer variability of spike detection on intracranial EEG addressed by an automated multi-channel algorithm. *Clinical Neurophysiology*. 2012, **123**(6), 1088-1095. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.023>. ISSN 1388-2457. Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245711006985>
- [43] Mann-Whitneyův pořadový test. *Biostatistika* [online]. [cit. 2020-05-30]. Dostupné z: <https://cit.vfu.cz/statpotr/POTR/Teorie/Predn4/MannWhit.htm>
- [44] webermarcolivier/statannot. *GitHub*. 2020, [online]. [cit. 2020-05-30]. Dostupné z: <https://github.com/webermarcolivier/statannot>
- [45] ŠNÁBL, Ivo. Problém násobného testování hypotéz. *GitHub*. 2020, [online]. [cit. 2020-06-01]. Dostupné z: <https://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat-biostatistika-pro-matematickou-biologii--uvod-do-testovani-hypotez--poznanky-k-testovani-hypotez--problem-nasobneho-testovani-hypotez>
- [46] Scikit-learn. *scikit-learn* [online]. [cit. 2020-05-15]. Dostupné z: <https://scikit-learn.org/stable/index.html>
- [47] DUŠEK, L. Koptíková, J. and Jarkovský, J. and Pavlík, T.. Analýza dat v neurologii XXVIII. Hodnocení diagnostických testů – křivky ROC.



- Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2011/4. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2011-4/analyza-dat-v-neurologii-xxviii-hodnoceni-diagnostickych-testu-krivky-roc-35804>
- [48] AZEVEDO, Carlos. On ROC and Precision-Recall curves. *Towards Data Science* [online]. Dostupné z: <https://towardsdatascience.com/on-roc-and-precision-recall-curves-c23e9b63820c>

# Seznam symbolů, veličin a zkratek

**CMP** cévní mozková příhoda

**EEG** elektroencefalografie

**MRI** magnetická rezonance – Magnetic Resonance

**fMRI** funkční magnetická rezonance – Functional Magnetic Resonance Imaging

**CT** výpočetní tomografie – Computed Tomography

**SPECT** jednofotonová výpočetní tomografie – Single-photon Emission Computed Tomography

**PET** pozitronová emisní tomografie – Positron Emission Tomography

**SOZ** zóna začátku záchvatu – Seizure Onset Zone

**iEEG** intrakraniální elektroencefalografie

**ECoG** elektrokortikografie

**EMG** elektromyografie

**VNS** stimulace nervus vagus – Vagus Nerve Stimulation

**DBS** hluboká stimulace mozku – Deep Brain Stimulation

**PN** Parkinsonova nemoc

**STN** subthalamické jádro – *subthalamic nucleus*

**HFO** vysokofrekvenční oscilace – High Frequency Oscillations

**FR** fast ripples

**FNUSA** Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

**REN** relativní entropie

**IZ** iritační zóna

**NONSOZ** zóna mimo epileptogenní ložisko – non Seizure Onset Zone

**ROC** operační křivka – receiver operating characteristic

**TP** pravdivě pozitivní detekce – True Positive

**TN** pravdivě negativní detekce – True Negative

**FP** falešně pozitivní detekce – False Positive

**FN** falešně negativní detekce – False Negative

**TPR** senzitivita – True Positive Rate

**FPR** specifita – False Positive Rate

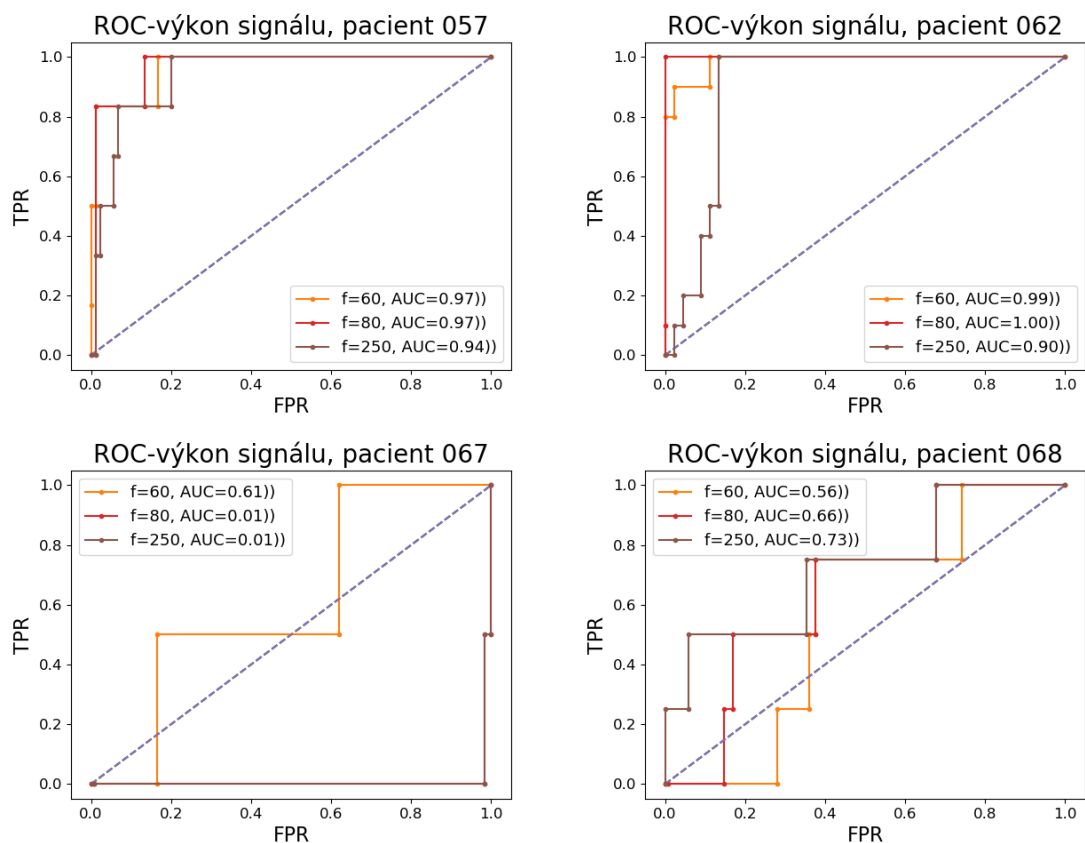
**AUC** plocha pod křivkou – Area Under the Curve

**AV** Average Precision

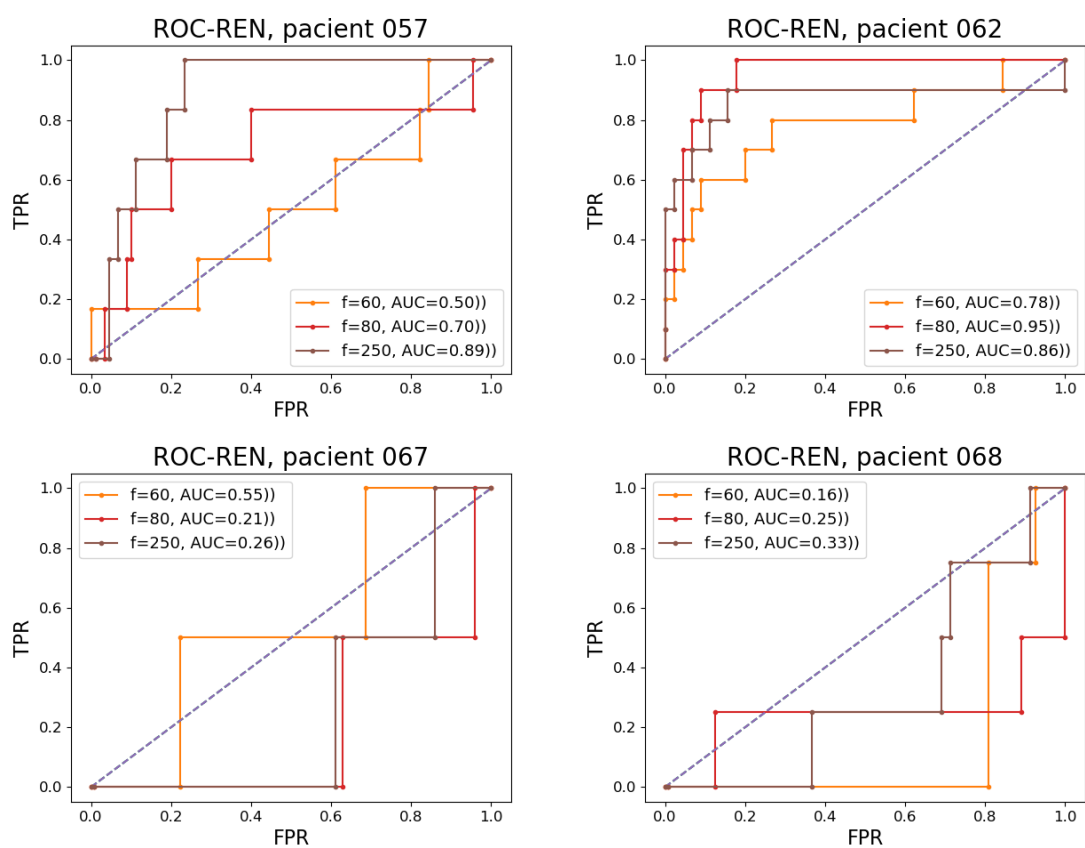
# Seznam příloh

A ROC a precision-recall křivky pro jednotlivá frekvenční pásma	67
B Zdrojové kódy	73

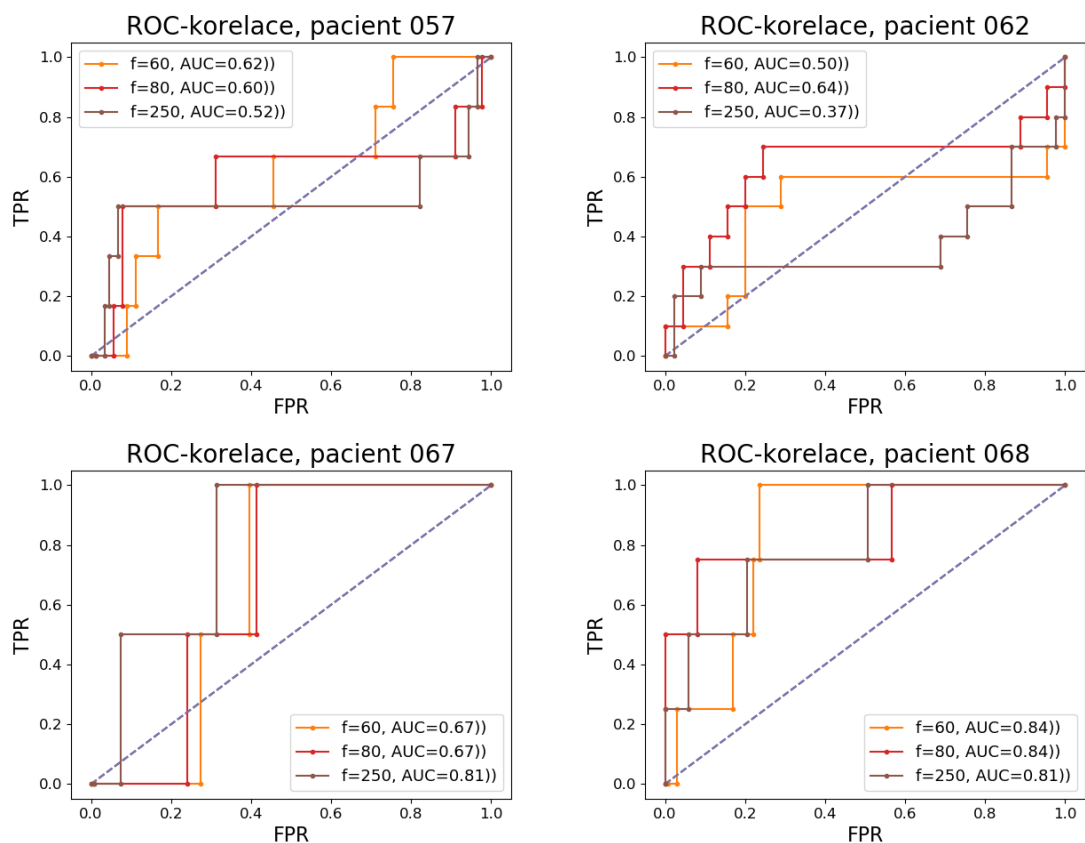
## A ROC a precision-recall křivky pro jednotlivá frekvenční pásma



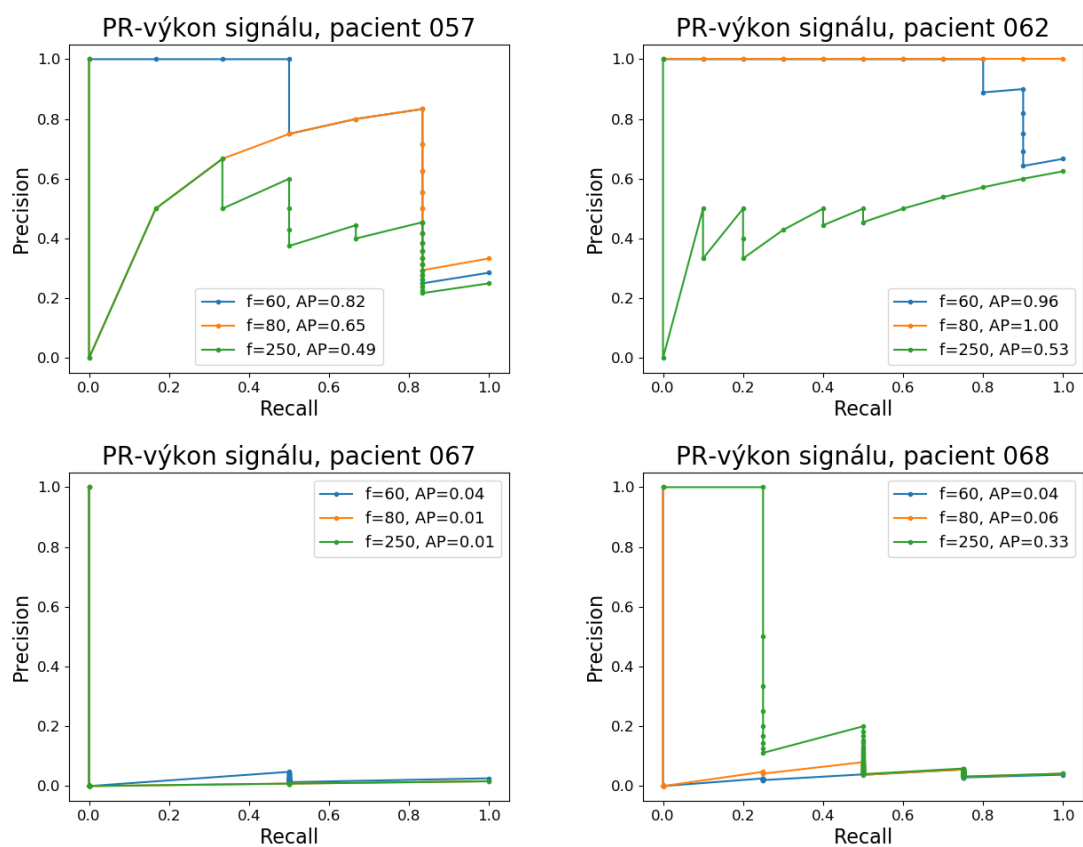
Obr. A.1: ROC křivky pro detekci rozdílů ve výkonu signálu ve frekvenčních pásmech



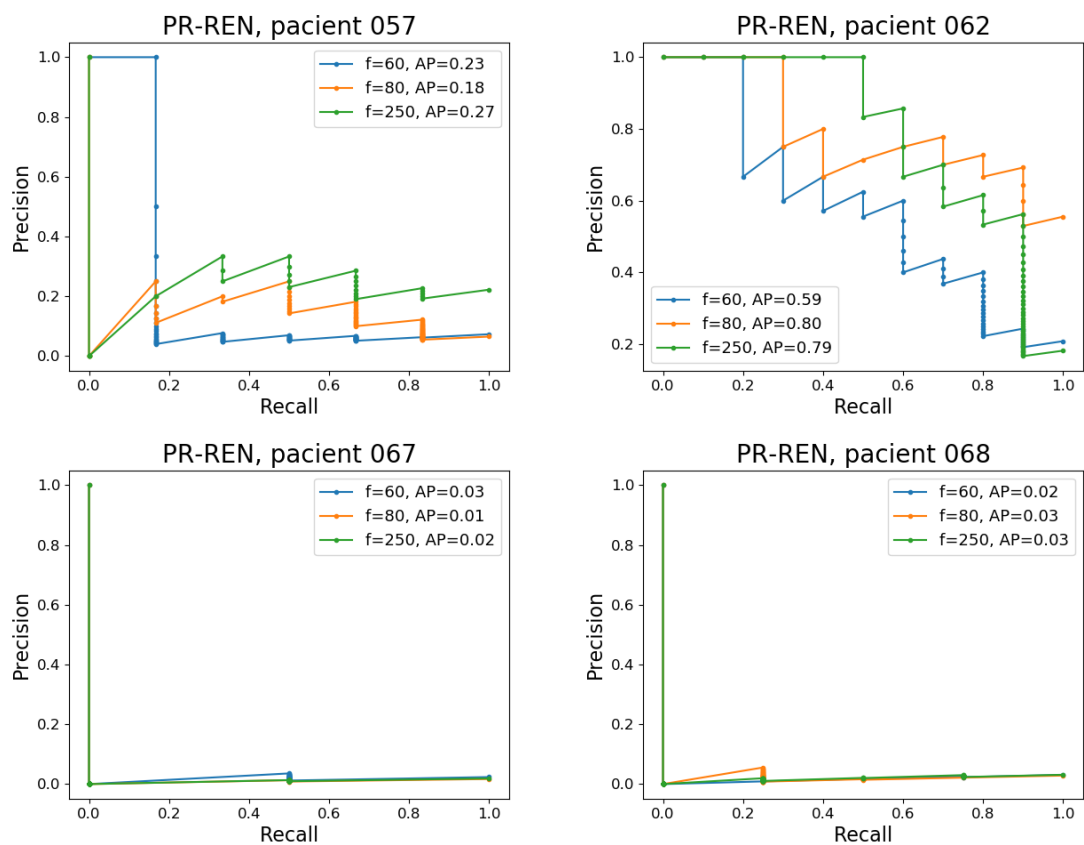
Obr. A.2: ROC křivky testování změny relativní entropie ve frekvenčních pásmech



Obr. A.3: ROC křivky pro detekci konektivity pomocí lineární korelace ve frekvenčních pásmech

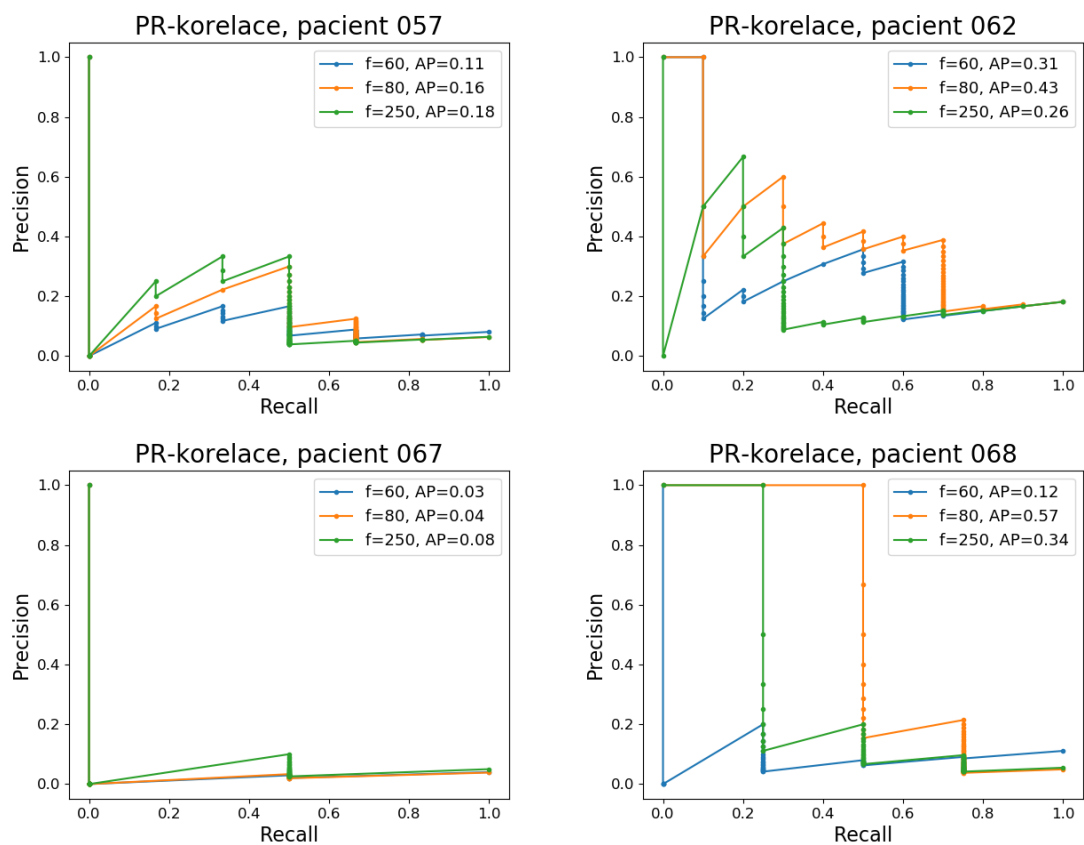


Obr. A.4: Precision-recall křivky pro detekci rozdílů ve výkonu signálu ve frekvenčních pásmech



Obr. A.5: Precision-recall křivky testování změny relativní entropie ve frekvenčních pásmech





Obr. A.6: Precision-recall křivky pro detekci konektivity pomocí změny lineární korelace ve frekvenčních pásmech

## **B Zdrojové kódy**

Součástí práce je soubor obsahující tři zdrojové kódy pro detekci, zpracování a statistickou analýzu markerů v iEEG signálu. Software byl implementován v prostředí Spyder jazyka Python (Python 3.7, Spyder 3.3.6).